

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Intravenöse Tolbutamid-Belastung
bei bioptisch objektivierten chronischen Leberkrankheiten**

(posthepatitische Leberzirrhose, chronische Hepatitis
und Steatosis hepatis)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Ernstalbert Fortmüller

1967

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Direktor : Prof. Dr. P. Schölmerich)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Intravenöse Tolbutamid-Belastung
bei bioptisch objektivierten chronischen Leberkrankheiten
(posthepatitische Leberzirrhose, chronische Hepatitis
und Steatosis hepatis)

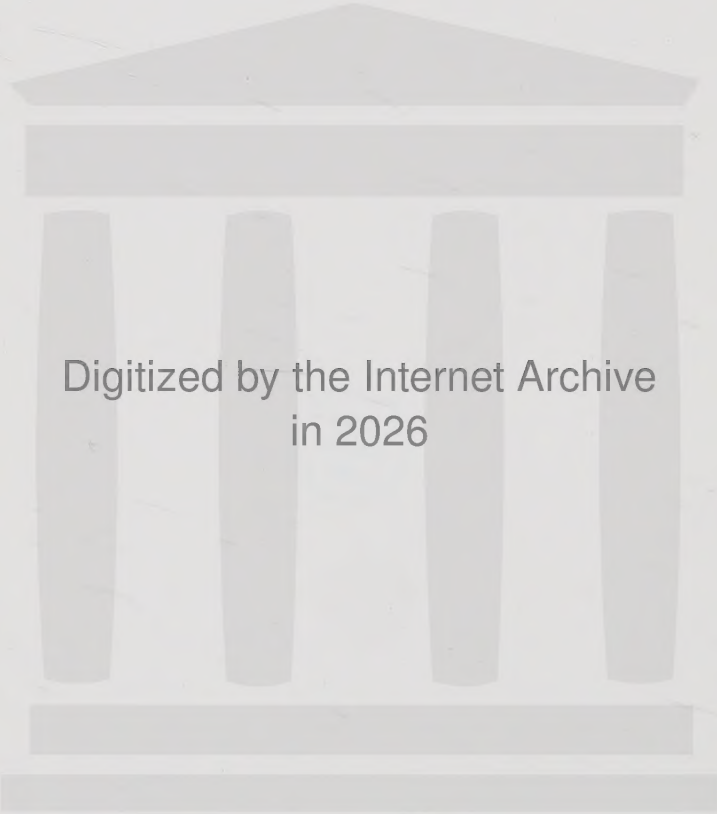
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Ernstalbert Fortmüller



Dekan : Prof. Dr. L. Diethelm
Referent : Prof. Dr. B. Knick
Korreferent : Prof. Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung : 3. Juni 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0004

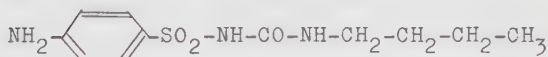
I.	Einführung : Die aktuelle Bedeutung der oralen Antidiabetika aus der Sulfonylharnstoffreihe für die Diabetesforschung sowie die Diagnostik und Therapie hepatogener Kohlenhydratstoffwechselstörungen	1
II.	Zur derzeitigen Kenntnis des Wirkungsmodus von Sulfonylharnstoffderivaten	6
	1). Beeinflussung des inkretorischen Pankreas	6
	a) Sulfonylharnstoffwirkung und Insulin	6
	b) Sulfonylharnstoffwirkung und Glukagon	16
	2). Beeinflussung des exkretorischen Pankreas	17
	3). Hepatische Effekte	18
	a) Der Einfluß von Sulfonylharnstoffderivaten auf den Glukoseumsatz der Leber	18
	b) Das Verhalten des Leberglykogens unter Sulfonylharnstoffwirkung	23
	c) Sulfonylharnstoffwirkung auf die Glukoneogenese	26
	d) Beeinflussung des Fett- und Eiweißstoffwechsels durch Sulfonylharnstoffderivate	27
	e) Zur Frage des hepatischen Insulineffekts nach Sulfonylharnstoffzufuhr	30
III.	Zur Frage der Lebertoxizität von Sulfonylharnstoffderivaten	34
	1). Tierexperimentelle Befunde	34
	2). Klinische Erfahrungen	36
IV.	Über die Anwendung von Sulfonylharnstoffderivaten in der Therapie von entzündlichen und toxischen Leberschäden	41
	1). Beeinflussung von tierexperimentellen Leberparenchymschädigungen	42

2).	Therapeutische Wirkungen bei Leberparenchym- erkrankungen des Menschen	45
a)	Hepatitis und Leberzirrhose	46
b)	Steatosis hepatis	49
V.	Sulfonylharnstoffderivate als Diagnostikum bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen	52
1).	Orale Belastung	52
2).	Intravenöser Test	53
VI.	Eigene klinisch-experimentelle Stoffwechselunter- suchungen	61
A.	Versuchsdisposition	61
B.	Material und Methodik	61
1).	Zusammensetzung des klinischen Krankengutes .	62
2).	Durchführung der intravenösen Tolbutamid- Belastung	63
3).	Zur Methodik der Blutzucker-Bestimmung	64
C.	V Versuchsergebnisse	69
1).	Das Verhalten der Blutglukosewerte nach intravenöser Tolbutamid-Belastung bei den einzelnen Erkrankungsgruppen	69
a)	Posthepatitische Leberzirrhose	70
b)	Chronische Hepatitis	71
c)	Steatosis hepatis (Fettleber)	73
2).	Auswertung der Versuchsergebnisse	75
a)	Mathematisch-statistische Auswertung nach dem Verfahren der Varianzanalyse	75
b)	Auswertung nach optisch-vergleichenden Kriterien	81
VII.	Diskussion der Ergebnisse	85
VIII.	Zusammenfassung	89
	Anhang	91
IX.	Literaturverzeichnis	94

I. Einführung : Die aktuelle Bedeutung der oralen Antidiabetika aus der Sulfonylharnstoffreihe für die Diabetesforschung sowie die Diagnostik und Therapie hepato gener Kohlenhydratstoffwechselstörungen

Vor wenigen Jahren haben zwei blutzucker-senkende Substanzen aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe Eingang in die systematische orale Therapie bestimmter Formen des Diabetes mellitus gefunden und seitdem nicht allein große klinische Bedeutung erlangt, sondern zugleich wissenschaftlich wichtige Beiträge zur Pathophysiologie des Diabetes liefern können.

Die erste der beiden Verbindungen hatte Sulfonamidcharakter und war das 1955 eingeführte, von HAACK (1) jedoch schon Jahre zuvor synthetisierte N₁-Sulfanilyl - N₂-butylcarbamid* :

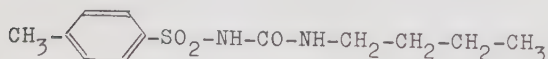


Über Pharmakologie und chemische Wirksamkeit

*Laborbezeichnung BZ 55, generic name Carbutamid, Warenzeichen Alentin[®], Bucrol[®], Butisulfina[®], Diabesulf[®], Diabetal[®], Glucidoral[®], Inbuton[®], Invenol[®], Midosal[®], Nadisan[®], Orabetic[®], Oranil[®], Talanton[®]

berichteten als erste ACHELIS und HARDEBECK (2), über die ersten klinischen Ergebnisse FRANKE und FUCHS (3) sowie BERTRAM, BENDT-FELDT und OTTO (4).

1956 konnte EHRHARDT (5) nach Überprüfung einer Vielzahl verwandter Sulfonylharnstoff-derivate nachweisen, daß der blutzuckersenkende Effekt von Carbutamid auch nach Ersatz der paraständigen Aminogruppe des Benzolringes durch eine Methylgruppe erhalten bleibt. So erschien noch 1956 im Handel N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid^{*}:



Der Verlust der bakteriostatischen Eigenschaft brachte bei minimaler chronischer Toxizität den Vorteil geringerer Nebenwirkungen, so daß Tolbutamid der meist verwandte Sulfonylharnstoff wurde. Damit mußte freilich der Nachteil einer kürzeren Wirkungsdauer erkaufte werden.

Nachdem Ansätze einer oralen Diabetestherapie mit Guanidinderivaten (6-7) wegen der Toxizität der Präparate gescheitert waren und

^{*}Laborbezeichnung D 860, generic name Tolbutamid, Warenzeichen Areosal[®], Artosin[®], Dolipol[®], Glicotron[®], Glycotron[®], Orabet[®], Orinase[®], Rastinon[®], Toluina[®]

desgleichen blutzuckersenkende Thiodiazol-derivate (8-10) nicht zur klinischen Einführung gelangten, bestand weiterhin Veranlassung zur Synthetisierung nicht nur hypoglykämisch, sondern zugleich antidiabetisch wirksamer Stoffe.

Zwei Hauptgründe kamen dafür in Betracht.

Einmal mehrten sich mit zunehmender Erfahrung in der Insulin-Behandlung die Hinweise, daß die alleinige Anwendung von Insulin es nicht oder nur ungenügend vermag, die diabetischen Sekundärerkrankungen zu verhindern.

Zum anderen bestanden bereits seit Einführung des Insulins in die Therapie Zweifel, ob in jedem Falle eine ungenügende Insulinbildung die Ursache des diabetischen Syndroms sei. Man diskutierte schon damals Faktoren, die bei ausreichendem Insulingehalt von Pankreas oder Plasma dem Insulin oder dessen Effekt entgegengerichtet sein könnten. Mit Substanzen, welche die kontrainsulären Faktoren ausschalteten, hätte man daher die Möglichkeit, auf die rein symptomatische Insulin-Behandlung bei solchen Diabetesformen zu verzichten.

Die erfolgreiche Anwendung von Carbutamid und besonders von Tolbutamid hat zunächst unter diesen Gesichtspunkten die internationale Diabetesforschung auch in weitestem Umfange neu aufleben lassen, eine Entwicklung,

die fort dauert. Durch Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser synthetischen Antidiabetika hofft man, die derzeitige symptomatische Therapie des Diabetes mellitus dereinst durch eine vorteilhaftere kausale ersetzen zu können.

Darüber hinaus haben Ergebnisse solcher Wirkungsstudien sowie die engen pathophysiologischen Beziehungen zwischen Diabetes und Leber die Untersucher in den letzten Jahren veranlaßt, der Frage nachzugehen, welche Rolle der Leber im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zukommt. Es gelang nicht nur der Nachweis einer Beeinflussung des Leberstoffwechsels, sondern gleichzeitig ergaben sich Hinweise auf Anwendungsmöglichkeiten der Sulfonylharnstoffderivate in Diagnostik und Therapie bestimmter Leberleiden. Dadurch haben diese Substanzen eine zusätzliche Bedeutung von beträchtlichem Ausmaß gewonnen.

In der vorliegenden Arbeit soll auf Grund klinisch-experimenteller Untersuchungen ein Beitrag geleistet werden zur Frage, ob und in welchem Ausmaß sich bei verschiedenartigen chronischen Lebererkrankungen durch intravenöse Tolbutamid-Belastung spezifische Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels aufdecken und differenzieren lassen. Die klinischen Studien sollen dazu dienen, die Position

der oralen Antidiabetika aus der Sulfonylharnstoffreihe als Diagnostikum bei der Differenzierung von Glukosetoleranzstörungen verschiedener Genese kritisch abzugrenzen, weitere Voraussetzungen für deren therapeutische Anwendung bei Leberparenchymerkrankungen zu klären sowie die Kenntnis vom Wirkungsmodus dieser Stoffklasse zu vertiefen.

II. Zur derzeitigen Kenntnis des Wirkungs- modus von Sulfonylharnstoffderivaten

Besteht schon über den Wirkungsmechanismus des Insulins bis heute noch keine letzte Klarheit, so gilt diese Feststellung gleichermaßen für die Sulfonylharnstoffe. Einzelbefunde, die aus Tierexperiment wie aus klinischen Versuchen in Fülle vorliegen, haben Einwirkungen auf verschiedene Organe und Stoffwechselprozesse aufzeigen oder auch ausschließen können und zugleich damit unsere Vorstellungen von der Pathogenese des Diabetes mellitus vertieft. Eine Deutung dieser Befunde im Sinne einer einheitlichen Auffassung vom Wirkungsmodus der Sulfonylharnstoffe war bisher jedoch nicht möglich. Die Untersuchungen haben eine im Prinzip gleiche Wirkung von Carbutamid, Tolbutamid und anderen Sulfonylharnstoffderivaten dieser Stoffklasse ergeben.

- 1). Beeinflussung des inkretorischen Pankreas
 - a) Sulfonylharnstoffwirkung und Insulin

Schon frühzeitig wurde erkannt, daß der Effekt der Sulfonylharnstoffverbindungen abhängig ist von einer ausreichenden endogenen Insulinproduktion, also vom Vorhandensein funktionsfähiger B-Zellen des Pankreas.

So fanden zahlreiche Autoren bei total pankreatektomierten Tieren die Sulfonylharnstoffe wirkungslos (11-21). Das gleiche ließ sich beobachten bei schwer alloxandiabetischen Tieren (19, 21-33). Auch bei anderen Diabetesformen, so dem hypophysären (34-36) und steroidal (29) Diabetes verschiedener Mammalier, ferner beim sog. Hungerdiabetes der Ratte (35), war der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffe eindeutig abhängig vom Ausmaß der B-Zellfunktion.

Die Bedeutung des Pankreas im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe wurde ferner durch die morphologischen Befunde an den insulinproduzierenden Zellen von Versuchstieren bestätigt.

Die meist gesehenen Degranulationen (27, 37-48), Kern- und Zellvergrößerungen (27, 29, 37, 39, 42-43, 47), Mitose-Häufungen (39, 49-52) und Volumenzunahmen des Inselgewebes (27, 39, 49, 53-55) deuten auf eine verstärkte Aktivität der B-Zellen hin und gestatten den Schluß, daß die Sulfonylharnstoffe diese Zellen zur Insulinabgabe anregen. Dafür sprechen auch Beobachtungen, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen nach Sulfonylharnstoff-Applikation der momentane Insulingehalt im Pankreas von Säugern signifikant reduziert ist (47, 56-57).

In guter Übereinstimmung mit diesen tier-experimentellen Ergebnissen stehen die bisherigen klinischen Erfahrungen mit den Sulfonylharnstoffen. Sie zeigen, daß in erster Linie solche Patienten auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprechen, deren Pankreas und Plasma noch ausreichende Insulinmengen enthalten, deren Diabetes mithin leichterer Natur ist (Altersdiabetes; Diabetes nach partieller Pankreatektomie 58-59).

Als eines der stärksten Argumente für die Stimulierung der Insulininkretion durch die Sulfonylharnstoffe gilt die einheitliche Feststellung, daß bei Stoffwechselgesunden mit voll funktionsfähigem B-Zellsystem der Blutglukosespiegel nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe rasch absinkt, während bei Altersdiabetikern mit ihrer stets reduzierten Inseln-funktion der Blutzucker nach übereinstimmender Beobachtung jedoch nur langsam kontinuierlich abfällt (60-66).

Die hierbei interessierenden Untersuchungsergebnisse über den Insulingehalt des Blutplasmas nach einmaligen Sulfonylharnstoffgaben sind uneinheitlich.

In Tierversuchen wurde regelmäßig eine mehrfache Erhöhung der Insulinaktivität im portalen Blut gemessen (67-70); im peripheren venösen Blut vermochten PFEIFFER und Mitarb. (69-71) diese nicht nachzuweisen, andere

Autoren (50-51, 72) beschrieben sie hingegen auch dort.

Die klinischen Beobachtungen widersprechen sich ebenfalls. Zwar ließ sich bei gesunden Menschen und Altersdiabetikern im peripheren Blut ein beachtlicher Anstieg der Insulinaktivität verifizieren (70-71, 73-74), der jedoch bei der gleichen Art von Probanden nicht bestätigt werden konnte (75-79).

Der scheinbare Widerspruch, daß die Untersucher (70-71, 73-74) bei Altersdiabetikern nach einmaliger Sulfonylharnstoffverabfolgung trotz nur langsamen Blutzuckerabfalls einen Anstieg der Insulinaktivität im peripheren Blut wie bei Gesunden sahen, wird durch die Beobachtung aufgeklärt, daß die für die Leber des Altersdiabetikers charakteristische reichliche Glukoseabgabe sich durch Insulin schlecht hemmen läßt ("hepatic-insensitive diabetic" nach BEARN, BILLING und SHERLOCK, 80) und daraus die starke Verzögerung des Blutzuckerabfalls trotz normalen Anstiegs der Plasmainsulinaktivität resultiert.

Im Hinblick darauf, daß eine Bestimmung des Plasmainsulingehalts nur mit indirekten Methoden als "insulin-like activity" (ILA) möglich ist, sind in diesem Zusammenhang neuere Mitteilungen über die Hemmbarkeit der ILA durch Anti-Insulin-Serum zu erwähnen (81). Dabei kommen die Autoren zu folgenden Schlüs-

- sen : 1. Es scheinen mindestens zwei Formen der IIA im menschlichen Serum zu existieren, von denen sich eine - die hemmbare IIA - immunologisch wie kristallines Insulin verhält. 2. Die hemmbare IIA scheint für die Blutzuckerregulation verantwortlich zu sein. 3. Die pathologischen Zustände des Kohlenhydratstoffwechsels scheinen vor allem mit Veränderungen der hemmbaren IIA einherzugehen. 4. Es ist noch unbekannt, welche Rolle die quantitativ wichtigere, am isolierten Fettgewebe wirksame, nicht hemmbare IIA in vivo spielt.

Die zahlreichen nicht immer übereinstimmenden Mitteilungen zur Frage einer Steigerung der peripheren Glukoseutilisation nach Sulfonylharnstoffen sind als Argumente für eine Insulininkretions-Stimulierung ziemlich unsicher zu verwerten, da allgemein das Ausmaß der Insulinwirkung in der Peripherie abhängt von Ort, Geschwindigkeit und Quantität der Insulininjektion. Dagegen blieb eine vermehrte Glykogensynthese in insulinempfindlichen peripheren Rattengeweben in vivo nach einer Sulfonylharnstoffgabe bei den meisten Autoren aus (33, 82-85), wie auch der Gehalt an Muskelglykogen bei Diabetikern während einer Sulfonylharnstofftherapie nicht zunahm (86). Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß die Sulfonylharnstoffverbindungen keinen Einfluß

auf das periphere insulinabhängige Gewebe besitzen, und lenken die Aufmerksamkeit auf die Leber als einen Angriffsort der Sulfonylharnstoffe.

Die von MIRSKY, PERISUTTI und GITELSON (35) angenommene Hemmung des Insulinabbaus während der zweiten Phase der Sulfonylharnstoffhypoglykämie bei Diabetikern ist unbewiesen, da sich die Insulinempfindlichkeit im Sinne eines steileren und früher einsetzenden Blutglukoseabfalls nach Sulfonylharnstoffverabreichung bei Diabetikern wie Stoffwechselgesunden als nicht erhöht erwies (87-94), wenngleich auch einige wenige Forscher (95-97) von einer erhöhten Insulinempfindlichkeit bei Zuckerkranken, die an sich nicht auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprachen, Mitteilung machten. Auch mittels J^{131} -markierten Insulins (78, 91, 98) gelang für den Menschen der Nachweis, daß der Insulinabbau durch Sulfonylharnstoffderivate nicht verändert wird.

Hinsichtlich einer möglichen Erschöpfung des B-Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffe interessiert zunächst das Blutzuckerverhalten nach einmaliger Glukosebelastung, also die sog. Glukosetoleranz.

Die dazu aus Tierexperimenten erhobenen Befunde deuten zwar zumeist auf eine herabgesetzte Assimilation der verabreichten Glukose

hin (29, 55, 99-104), erlauben jedoch keine sichere Aussage über eine verminderte Insulinreserve im Pankreas, da sich gleichzeitig zeigen ließ, daß die Reduktion der Glukosetoleranz selbst bei Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen auf einem gleichen Niveau stehen bleibt und ihr Ausmaß allein von der verabfolgten Sulfonylharnstoffdosis abhängt (104). Eine Überstimulierung und damit eine zunehmende Insuffizienz der B-Zellen nach Sulfonylharnstoffen tritt demnach nicht ein. Auch bei Diabetikern hat eine längere Sulfonylharnstoffbehandlung günstigen Einfluß lediglich auf den Nüchternblutzucker und die Glukosurie; der Verlauf der Glykämiekurven bleibt diabetisch, d.h. die Glukosetoleranz ist nicht verbessert (59, 87-88, 92-94, 97, 105-112).

Untersuchungen über die Dynamik der Insulininkretion nach Belastungen mit Glukose, Sulfonylharnstoffen und Wachstumshormon wurden in neuerer Zeit an Hunden sowie an einer größeren Zahl von Stoffwechselgesunden, Altersdiabetikern und Insulompatienten angestellt (113). Sie ergaben, daß die Insulininkretion beim Hund - direkt gemessen im ausströmenden Venenblut des partiell isolierten Hundepankreas - der Höhe des Blutzuckers zwar direkt korreliert, aber auch von den Faktoren Zeit und Intensität der Stimulierung abhängig ist,

wobei zwischen dem Effekt der drei verwendeten Stimulatoren kein prinzipieller Unterschied bestand. Im Gegensatz zu Gesunden hatte die Glukosebelastung für Altersdiabetiker und Insulomkranke entweder überhaupt keinen oder nur einen erheblich verzögerten Anstieg der Insulininkretion - indirekt bestimmt als "insulin-like activity" mittels der von DIT-SCHUNEIT und Mitarb. (114) modifizierten Fettgewebsmethode (115) - zur Folge. Dagegen antworteten Altersdiabetiker und Insulompatienten auf Sulfonylharnstoffe wie Gesunde mit einer schnellen Ausschüttung ihrer Insulinreserven. Bei kurzfristiger Wiederholung der Sulfonylharnstoffinjektion wies der Altersdiabetiker allerdings eine verlängerte Refraktärperiode bis zur Wiederansprechbarkeit auf. Somit bedingt eine anhaltende Mehranforderung an die B-Zellen des Altersdiabetikers eine Verzögerung der Insulinregeneration, die als Ausdruck einer temporären Erschöpfung des B-Zellsystems zu werten ist. Vollends deutlich gemacht werden konnte diese Störung der Insulinproduktion durch Belastung mit Wachstumshormon, die im übrigen die Adenomhypoglykämie unbeeinflusst ließ.

Eine insulinpotenzierende Wirkung der Sulfonylharnstoffe wurde von fast allen Untersuchern beim pankreaslosen (13, 16, 18-19, 24, 87,

116-120) und total eviszerierten Tier (121-123) beschrieben. Darüber hinaus glaubte LINKE (124) am gesunden Menschen und an Diabetikern zeigen zu können, daß durch Sulfonylharnstoffe unabhängig von der Stimulierung der Insulininkretion eine Wirkungsverstärkung des endogenen wie des exogenen Insulins hervorgerufen wird.

Günstige therapeutische Möglichkeiten haben sich daher ergeben durch die kombinierte Anwendung von Insulin und Sulfonylharnstoffen bei Altersdiabetikern, die auf eine alleinige Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nur ungenügend ansprachen. Es gelang, bei solchen Patienten nicht nur eine Reduzierung der Insulindosis (125-128), sondern sogar eine ausgeglichene Stoffwechsellage (127, 129-131) zu erzielen als mit Insulin allein.

HASSELBLATT und SCHMIETA (132) konnten vor kurzem Belege dafür anführen, daß die Sulfonylharnstoffe die Fixierung von Insulin an insulinbindende Antikörper hemmen, ferner die Freisetzung bereits gebundenen Insulins fördern und vielleicht auf diese Weise am therapeutischen Effekt beim Menschen beteiligt sind. Die Befunde stehen noch zur Diskussion. Bestritten wird die These von einer Lösung des Insulins aus seiner Antikörperbindung von DITSCHUNEIT (133) sowie von KERP und Mitarb. (134). OTTO und KÖRNER (135) vermochten zwar

zu bestätigen, daß die Gegenwart von Tolbutamid zu einer Steigerung der Insulinaktivität des Serums führt, sehen die Ursache dafür aber nicht in einer Freisetzung des antikörpergebundenen Insulins, sondern interpretieren ihren Untersuchungsbefund als eine Sulfonylharnstoffeinwirkung auf eine physiologisch im Serum enthaltene inaktive Insulinfraktion. Möglicherweise besteht zwischen der Theorie von HASSELBLATT und SCHMIETA einerseits und der Beobachtung von zwei Formen der IIA (81) andererseits ein Zusammenhang, der zur Aufklärung dieses Fragenkomplexes beiträgt.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen von Untersuchungen über die Einwirkung der Sulfonylharnstoffderivate auf den insulinbildenden Anteil des Pankreas scheint somit bewiesen zu sein, daß für den Wirkungseintritt die Fähigkeit der B-Zellen erhalten sein muß, ein gewisses Minimum von Insulin zu produzieren. Ferner lassen die Sulfonylharnstoffe offenbar die peripheren Stoffwechseleffekte des Insulins vermissen. Während bei Diabetikern die These von einer Anregung der Insulininkretion durch die Sulfonylharnstoffe immer noch umstritten ist, gilt sie bei Stoffwechselgesunden nach akuter Verabreichung des Medikaments als fast gesichert. Die Insulinabgabe wird als die Folge einer Beeinflussung der B-Zellen

angesehen, als deren Mechanismus man einen Sulfonylharnstoffeffekt auf den Zellstoffwechsel für wahrscheinlich hält (136-138). Schließlich wird diskutiert, ob die Sulfonylharnstoffe Insulin aus seiner Antikörperverbindung zu lösen und seine Fixierung an Antikörper zu verhindern vermögen.

b). Sulfonylharnstoffwirkung und Glukagon

Eine Sulfonylharnstoffwirkung auf die A-Zellen des Inselorgans sowie auf den Glukagoneneffekt wird heute übereinstimmend verneint.

So hat sich die geäußerte Vermutung, die Sulfonylharnstoffe hemmten die Glukagonproduktion durch Schädigung der A-Zellen (2-4, 45), auf Grund einer Vielzahl neuerer histologischer Untersuchungen sowohl tierischer (27, 29, 38-39, 41-42, 44, 47-49, 109, 139-144) wie auch menschlicher Bauchspeicheldrüsen (145-148) nicht bestätigt.

Die Vorstellungen von FERNER und RUNGE, die Sulfonylharnstoffhypoglykämie komme möglicherweise durch funktionelle Hemmung der glukagonbildenden Zellen zustande, ließen sich durch die Beobachtung, daß nach Sulfonylharnstoffvorbehandlung die Glukagonaktivität in Pankreasextrakten (26, 47-48, 149) und im Blut (150) von Versuchstieren normal war, nicht aufrechterhalten.

Schließlich ist erörtert worden, ob Sulfonylharnstoffe die Wirkung injizierten Glukagons abschwächen oder sogar aufheben, bzw. die Möglichkeit eines Abbaues des blutzuckersteigernden Hormons durch Sulfonylharnstoffverbindungen bestehe. Die tierexperimentellen Befunde (44, 46, 149) haben jedoch eindeutig gezeigt, daß die physiologische Glukagonhyperglykämie nicht verändert oder höchstens leicht abgeschwächt ist, was klinischerseits für Stoffwechselgesunde wie Diabetiker vollauf bestätigt werden konnte (59, 87-88, 90-91, 93, 105, 151-154).

Ebenso ergaben Messungen von J^{131} -markiertem Glukagon in vivo und in vitro keinen fördernden Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf den Abbau des Hormons (155).

2). Beeinflussung des exkretorischen Pankreas

Bei Versuchen, chronisch-entzündliche Lebererkrankungen von sonst stoffwechselgesunden Patienten mit Sulfonylharnstoffderivaten zu behandeln, haben KNICK et al. (156-158) die Beobachtung machen können, daß zugleich der exkretorische Drüsenanteil des Pankreas stimuliert wird. Synchron mit dem Blutzuckerabfall nahm die Menge des Duodenalsekrets zu und stiegen die Aktivitäten von Trypsin, Diastase und Carboxypeptidase an. Dies entspricht

früheren tierexperimentellen Befunden von BRAHMACHARI (159) und der Beobachtung gesteigerter Gallen- (160-161) und Magensaftsekretion (162) nach Sulfonylharnstoffgaben. IOEW gelang es, die erhöhte exkretorische Pankreasaktivität nach Sulfonylharnstoffen auch morphologisch zu erfassen (163).

3). Hepatische Effekte

Konnten manche der bisher referierten Einzelheiten nicht als Sulfonylharnstoffwirkungen auf Pankreas und Insulin erklärt werden, so weisen die erhobenen Befunde der Leber eine wesentliche Bedeutung im Stoffwechselgeschehen der Sulfonylharnstoffderivate zu. Ist doch die Leber einerseits die einzige Quelle der Blutglukose und zum anderen das Organ, in welches das endogene Insulin zuerst und in höchster Konzentration gelangt, ehe es in den großen Kreislauf abgegeben wird. So wurde die Leber neben der Bauchspeicheldrüse zum Gegenstand vielfältiger Untersuchungen.

a) Der Einfluß von Sulfonylharnstoffderivaten auf den Glukoseumsatz der Leber

Die Gegenwart der Leber im Organismus ist nicht Voraussetzung für eine Sulfonylharn-

stoffhypoglykämie. Bei hepatektomierten Tieren tritt eine signifikante Blutzuckersenkung ein, sofern ein funktionsfähiges Pankreas erhalten ist (33, 164-166). Durch diese einheitlich getroffene Feststellung wird lediglich die bereits früher zitierte beta-zytrotrope Pankreaswirkung der Sulfonylharnstoffe bestätigt. Dessen ungeachtet kann eine im Organismus belassene Leber Hauptort der sulfonylharnstoffbedingten Stoffwechseleränderung sein, zumal da sich periphere Insulineffekte der Sulfonylharnstoffverbindungen dem Nachweis entziehen.

Es lag deshalb nahe, als Ursache der Sulfonylharnstoffhypoglykämie eine verminderte Glukosefreisetzung der Leber anzunehmen. Untersuchungen der Glykogenolyse in vitro, am Tier und im klinischen Experiment zeigten nun in der Tat nahezu übereinstimmend, daß der spontane sog. Glukose-Output der Leber durch Sulfonylharnstoffe gedrosselt wird (84, 149, 167-173).

Isotopenstudien galten der Frage, ob in diesem Zusammenhang die periphere Glukoseassimilation nach Sulfonylharnstoffgaben gesteigert sei. Die spezifischen Aktivitäten der mit kleinen, den Blutzucker nicht erhöhenden Mengen C^{14} -markierten Plasmaglukose fielen aber zumeist weder bei Hunden (173-174) noch bei Kaninchen (175) noch bei Ratten (84) ab. Die Autoren

schließen daraus auf eine mögliche Drosselung des verdünnenden Zustromes von nicht markierter Glukose aus der Leber. Gleichartige Untersuchungen bei Gesunden und Diabetikern (176-177) führten zu einem ähnlichen Ergebnis, das die Forscher ebenfalls als Ausdruck einer Hemmung der Glukoseabgabe der Leber deuten. Mittels der Herzkatheterisierung wurde sodann der Glukosewert direkt im Lebervenenblut bestimmt ; es zeigte sich auch hier, daß nach Sulfonylharnstoffen die Glukoseproduktion des Splanchnikusgebietes bei Stoffwechselgesunden (168, 178-179) und Diabetikern (178) schnell und anhaltend reduziert wird.

Eine Beeinflussung der Glukoseproduktion der Leber ergab sich weiterhin aus Belastungen mit Fruktose, einem Zucker, der die Insulinsekretion nicht stimuliert (180-181) und praktisch nur in der Leber verwertet wird, wobei er teilweise eine Umwandlung in Glukose erfährt. Der lediglich beim Diabetiker daraus resultierende Glukoseanstieg im Blut blieb aus, wenn vor der Belastung Sulfonylharnstoffe verabreicht wurden; dagegen hatten diese keinen Einfluß auf eine nach Glukosebelastung entstandene Hyperglykämie (59, 107-108, 182-184). Vollauf bestätigt werden konnten die vorstehenden Befunde ferner mit der Methode der Lebervenenkatheterisierung, die M. MILLER und Mitarb. (185) bei Diabetikern anwandten.

Entsprechend der verminderten Glukosefreisetzung der Leber wurde eine Aktivitätshemmung der leberspezifischen Glukose-6-Phosphatase konstatiert, jenes Enzyms, das die Dephosphorylierung zu freier Glukose katalysiert und von dem sich sowohl im Tierexperiment (186-187) wie beim Menschen (188-190) nachweisen ließ, daß seine Aktivität beim Diabetes stark erhöht ist. Bei Leberhomogenaten von normalen Tieren (149, 191-197) sowie bei Leberextrakten von alloxandiabetischen Tieren (192, 198) sahen die Autoren zwar eine signifikante Aktivitätsabnahme nach Zusatz von Sulfonylharnstoffen, wegen der notwendigen hohen Konzentrationen bezweifeln sie jedoch, daß dieser Effekt für den Wirkungsmechanismus bedeutsam ist. Aber auch bei sulfonylharnstoffvorbehandelten Tieren fielen die Enzymwerte um 20 % im Mittel ab (137, 167, 194, 199-202). Jedoch trat die Verminderung der Aktivität in vivo erst 5 Stunden nach Sulfonylharnstoffgabe auf, obgleich der Blutglukosespiegel sofort gesenkt wurde (194, 201-203). Damit entfällt die Möglichkeit, die akute Blutzuckersenkung durch einen direkten Hemmeffekt der Sulfonylharnstoffe auf die Glukose-6-Phosphatase zu erklären. Man hält es vielmehr für wahrscheinlich, daß die Beeinflussung des Enzyms in vivo über das endogene Insulin zustandekommt, zumal da einige Autoren (200, 202) bei vollständig

alloxandiatetischen Ratten die Aktivitäten der Glukose-6-Phosphatase nach Sulfonylharnstoffgabe überhaupt nicht erniedrigt fanden, die Zufuhr von Insulin hingegen die erhöhten Enzymwerte normalisierte.

Die Resultate bei Diabetikern sind gleichlautend. Auch hier war ein deutliches Absinken der Glukose-6-Phosphataseaktivität in Leberpunktaten unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen ebenso wie mit Insulin zu eruieren (188, 190).

Wie im übrigen aus aufschlußreichen Untersuchungen von WALLENFELS und Mitarb. (190) hervorgeht, sind bei diabetischen Patienten darüber hinaus die Aktivitäten zahlreicher Stoffwechsellzyme im Bereich der Glykolyse, des Zitronensäurezyklus und des Pentosephosphatzyklus adaptativ erhöht und durch Anwendung von Insulin normalisierbar. Eine Sulfonylharnstoffbehandlung hat nicht nur den größtenteils gleichen Effekt, sondern trägt nach Ansicht der Forscher zusätzlich zu einer Verbesserung der Glukoseutilisation bei, da solche Enzyme in ihrer Aktivität gesteigert werden, die geschwindigkeitslimitierende Schritte katalysieren (Glukokinase, Fruktose-6-Phosphatkinase, Phosphotriose-Isomerase, Malatenzym).

Von den Leberenzymen wird durch Sulfonylharnstoffe in vitro ebenfalls beeinflusst eine größere Anzahl von pyridinnukleotidabhängigen

Dehydrasen (137, 196-197) . Da deren Aktivitäten teils eine Zunahme, teils eine Hemmung erfahren, resultieren daraus Alterationen der mit Glukose im Fließgleichgewicht befindlichen Stoffwechselsysteme der Leber. Eine ähnliche Einflußnahme der Sulfonylharnstoffe auf den Stoffwechsel der B-Zellen könnte deren Funktion in einer für den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate entscheidenden Weise verändern (136-138, 204).

IAMPRECHT und TRAUTSCHOLD (205-206) erprobten schließlich Sulfonylharnstoffe beim sog. Hungerdiabetes der Ratte (207). U.a. ist bei dieser Diabetesform nach Glukosebelastung die Glykolyse in der Leber auf der Stufe der Triosephosphatdehydrierung gehemmt (Triosephosphatblock). Hohe Insulindosen vermögen die zum Aufstau von Triosephosphaten führende Hemmung der Triosephosphatdehydrase innerhalb weniger Minuten zu beseitigen. Eine schwache Aktivierung dieses Enzyms ist nun, allerdings erst nach mehrtägiger Vorbehandlung, auch durch Sulfonylharnstoffe zu erzielen, wobei bemerkenswert ist, daß Insulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen deren Wirkung stark potenziert.

b) Das Verhalten des Leberglykogens unter
Sulfonylharnstoffwirkung

Im Einklang mit der Intensivierung der enzymatischen Reaktionen des Leberstoffwechsels steht das Verhalten des Leberglykogens nach Sulfonylharnstoffzufuhr. Bei hungernden Versuchstieren tritt noch während der Sulfonylharnstoffhypoglykämie regelmäßig eine Leberglykogenakkumulation auf (22, 33, 82-83, 86, 167, 203, 208-210). Diabetiker im Fastenzustand zeigen nach Sulfonylharnstoffverabreichung das gleiche Phänomen, wie BERINGER und KEIBL (208) durch histochemische Analyse von Leberpunktaten nachzuweisen vermochten. Auch dieser Effekt ist dem Insulin nicht zueigen, denn selbst intraportal injiziert (83, 211) wirkt Insulin bei normalen, aber im Zustand der Nahrungskarenz befindlichen Ratten (83, 212-213) und Mäusen (214) reduzierend auf das Leberglykogen. Bei Kaninchen und Meerschweinchen vermißte BERINGER (213) allerdings eine insulinbedingte Glykogenabnahme in der Leber.

Aus den Versuchen kann jedoch auf eine spezifische, dem Insulin nicht zukommende Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf den Leberstoffwechsel geschlossen werden, die übrigens nicht an die Intaktheit des Inselapparates gebunden ist, wenngleich Plasma und Gewebe offenbar eine bestimmte Insulinmenge enthalten müssen. Der Leberglykogengehalt schwer alloxandiabetischer Versuchstiere bleibt nämlich ebenso wie deren

Blutglukosespiegel nach Sulfonylharnstoffgabe unverändert und nimmt erst nach zusätzlicher Vorbehandlung mit Insulin zu, ohne daß dadurch der Blutzucker abfiel; bei mittelschwerem Alloxandibetes, also bei partiell erhaltener Eigenproduktion von Insulin, steigt der Glykogengehalt der Leber dagegen an, während die Blutzuckerwerte sinken (208, 215).

Da der oft nur geringfügigen Leberglykogenanreicherung stets ein kräftiger Blutzuckerabfall gegenübersteht, ist die Sulfonylharnstoffhypoglykämie nicht mit dem Abströmen der stationären Blutglukose in die Leber zur Glykogensynthese zu erklären. Eine solche Deutung erlauben ferner nicht die Befunde verschiedener Forscher, die keine relative Zunahme des Leberglykogens sahen, wenn ihre Versuchstiere bei der Sulfonylharnstoffapplikation Futter oder Glukose erhalten hatten (83, 167, 208) oder hypophysektomiert (83) oder adrenaletomiert (33, 82, 215) waren. Für den Leberglykogeneffekt der Sulfonylharnstoffe scheint daneben ebenfalls ein bestimmter Plasmagehalt an Nebennierenhormonen notwendig zu sein, weil HENRY, KIM und HALL (215) nach Zufuhr von Cortison und Adrenalin auch bei adrenaletomierten Ratten das Leberglykogen vermehrt fanden.

Die Anwendung der modernen Isotopenmethoden hat die umstrittene Frage nach der Ursache der

unter Sulfonylharnstoffen auftretenden Leberglykogenakkumulation befriedigend beantwortet. Die betreffenden Untersucher (84, 216-219) injizierten Ratten und Kaninchen eine geringe Dosis C^{14} -markierter Glukose i.v. und beobachteten nach anschließender Sulfonylharnstoffgabe einen Anstieg der spezifischen Aktivität des Leberglykogens. Dieser findet sich im Gegensatz zu den oben zitierten Versuchsergebnissen nicht nur bei hungernden, sondern ebenso bei Tieren, die zugleich mit dem Sulfonylharnstoff Glukose erhielten, er fehlt aber nach wie vor bei adrenaletomierten Ratten (84). Entscheidend ist nun, daß durch Insulinzufuhr der gesteigerte Einbau von markierter Glukose in das Leberglykogen weder durch subkutane (84, 217) noch durch intravenöse und intraportale Injektion oder durch langsame intraportale Infusion des Hormons (220) zu erzielen ist. Der vermehrte Aufbau von Leberglykogen unter Sulfonylharnstoffen ist demnach Ausdruck einer gesteigerten Glukoseverwertung in der Leber, hervorgerufen durch eine sulfonylharnstoffbedingte Aktivierung des intermediären Glukosestoffwechsels.

- c) Sulfonylharnstoffwirkung auf die Glukoneogenese

In engem Zusammenhang damit steht die Frage

nach einer Sulfonylharnstoffwirkung auf die Glukoneogenese. Es wurde über eine Aktivitätsabnahme der Leberalanintransaminase in vitro und in vivo berichtet (221-222). Auf Grund neuerer Untersuchungen kamen DOWNIE und Mitarb. (223) dann zu dem Schluß, daß keine echte Hemmung des Enzyms, sondern eine Beschleunigung der Substratoxydation im Zitronensäurezyklus für die verminderte Glukosebildung aus Eiweiß verantwortlich sei. Diesen Mitteilungen stehen jedoch mit Hilfe der Isotopenmethoden erhobene gegenteilige Befunde gegenüber. So nahm bei Versuchstieren nach Injektion von C^{14} -markiertem Glykokoll sowie von C^{14} -markiertem Natriumbikarbonat die spezifische Aktivität des Leberglykogens derart eindeutig zu, daß der fördernde Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf die Glukoneogenese in der Leber heute als gesichert gilt (138, 217). Wiederum ließ sich durch Insulin der Einbau dieser isotonenmarkierten Substanzen in das Leberglykogen nicht steigern.

d) Beeinflussung des Fett- und Eiweißstoffwechsels durch Sulfonylharnstoffderivate

Die Untersuchungen der Sulfonylharnstoffwirkung auf den intermediär-metabolischen Ablauf erstreckten sich naturgemäß auch auf das Verhalten des Fett- und Eiweißstoffwechsels.

ASHMORE und Mitarb. (84) beschrieben nach Injektion von C^{14} -markierter Glukose und einer Dosis Sulfonylharnstoff einen verstärkten Einbau des radioaktiven Zuckers in die Fettsäuren der Leber, nicht aber in das periphere Fettgewebe ihrer Tiere. Führt man statt Sulfonylharnstoffen Insulin subkutan zu, so war der Effekt ein umgekehrter : Der Einbau der isotopenmarkierten Glukose in die Fettsäuren der Peripherie nahm signifikant, der Einbau in die lebereigenen Fettsäuren nur geringfügig zu. Diese Beobachtung weist erneut auf den vorwiegend peripheren Wirkungsort des Insulins hin und bestätigt die Auffassung von einem direkten Angriffspunkt der Sulfonylharnstoffverbindungen an der Leber. REGANT und FISCHER (168) sahen an Leberschnitten von Ratten - allerdings nur nach mehrtägiger Sulfonylharnstoffbehandlung der Tiere - eine Förderung der Proteinsynthese, denn das Leber-eiweiß enthielt in erhöhtem Maße zuvor in vivo verabfolgtes C^{14} -markiertes Glykokoll.

Die Bildung von Ketokörpern wird unter Sulfonylharnstoffmedikation erheblich eingeschränkt. Dieser Befund wurde erhoben an Leberschnitten normaler, 48 Stunden hungernder, alloxandiatetischer und pankreatektomierter Ratten (204, 224) und sogar an menschlichen Leberschnitten (224). Insulin war dabei, selbst in hohen Dosen, ohne Wirkung auf die Hemmung der Keto-

genese (204). Bei nicht azidotischen, unter ketogener Diät stehenden Diabetikern wie auch bei Altersdiabetikern, die auf die Sulfonylhamstofftherapie ansprachen, wurde die obligatorische Ketonämie durch Sulfonylharnstoffgaben stark reduziert (224-226).

Mehrere Autoren erprobten die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe an der Insulinase, einem Enzymsystem, dessen Existenz von MIRSKY (227-228) auf Grund seiner Versuche postuliert wurde. Dieses ist vornehmlich in der Leber enthalten und besorgt - obwohl nicht für Insulin spezifisch - den Abbau oder die Inaktivierung von Insulin. MIRSKY und Mitarb. (229) berichteten über eine Aktivitätshemmung der Leberinsulinase unter Sulfonylharnstoffen in vitro und in vivo. Demgegenüber vermißte VAUGHAN (230) einen solchen Effekt im gleichen Konzentrationsbereich in vitro gänzlich, und eine überhaupt registrierbare Abnahme der Insulinaseaktivität war erst bei extrem hohen Sulfonylharnstoffkonzentrationen im Medium zu ermitteln (155, 231-232). Da überdies auch im Tierexperiment die Sulfonylharnstoffe Insulinaseaktivität und Insulinabbau unbeeinflußt ließen (11, 155, 231, 233), ist die Theorie von MIRSKY, die Insulinasehemmung sei ein wesentlicher Faktor im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe, unbewiesen geblieben und von MIRSKY selbst revoziert worden.

e) Zur Frage des hepatischen Insulineffekts
nach Sulfonylharnstoffzufuhr

So sehr es als gesichert gilt, daß die Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffen ihren Ausgang von der Leber nimmt, so ungeklärt ist bis heute die für den Wirkungsmodus der Sulfonylharnstoffe wesentlichste Frage, ob dieser Hypoglykämie letztlich nicht ein hepatischer Insulineffekt zugrunde liegt. Einmal ist, wie die Beobachtungen ergeben haben, die Gegenwart eines gewissen Quantum Insulin für manche Leberwirkungen der Sulfonylharnstoffderivate erforderlich. Zum anderen bindet die Leber schon physiologischerweise größere Insulinmengen - 40-50 % bei einer einzigen Perfusion (234-235) -, die ihr in maximaler Konzentration auf dem Pfortaderweg zuströmen. Aber auch unter Sulfonylharnstoffeinwirkung darf auf eine erhebliche Insulinretention in der Leber geschlossen werden, weil PFEIFFER und Mitarb. (236) nach intravenöser Sulfonylharnstoff-Injektion im Pankreasvenenblut des Hundes eine drei- bis vierfach höhere Insulinaktivität registrierten als im peripheren venösen Blut. CREUTZFELDT und SÜTTERLE (83) erörtern sogar die Möglichkeit, daß das unter Sulfonylharnstoffeinwirkung freigesetzte endogene Insulin verändert ist und dadurch stärker als unter

physiologischen Bedingungen in der Leber fixiert wird. Daher liegt die Vorstellung nahe, daß das unter dem Einfluß des Sulfonylharnstoffs in der Leber angereicherte Insulin möglicherweise selektiv hepatotrope Wirkungen entfalten kann, die man bisher als spezifische Lebereffekte der Sulfonylharnstoffe angesehen hat.

So ist für die eigentliche Entstehung der Sulfonylharnstoffhypoglykämie von außerordentlicher Bedeutung, ob auch Insulin die Glukoseabgabe der Leber zu drosseln vermag. Zuvor war jedoch zu prüfen, ob das Ausmaß der Blutzuckersenkung von der Applikationsweise des Insulins abhängt. Während im Tierversuch der stärkere Blutglukoseabfall bei intravenöser Insulingabe gesehen wurde (173, 237), stellten MADISON und UNGER (238) und andere keinen signifikanten Unterschied fest. Nach diesen kommt hier die Blutzuckersenkung bei intravenöser Insulinzufuhr überwiegend durch periphere Glukoseassimilation zustande, bei intraportaler Insulinapplikation herrscht dagegen eine momentane Hemmung der Glukoseabgabe vor, wie die Autoren aus Messungen der arteriovenösen Glukosedifferenz ableiten zu können glauben.

Ebenso widersprechend beantwortet worden ist ist nun die Frage nach einer Einflußnahme des Insulins auf die Glukoseabgabe bzw. Glukose-

produktion der Leber, selbst wenn durch Versuchsanordnungen, die eine Verfälschung des Ergebnisses durch die Glukoseaufnahme des stoffwechselaktiven Splanchnikusgebietes ausschlossen, große Genauigkeit gewährleistet war. So fand sich nach portaler Insulingabe keine Hemmung der Glukoseproduktion (84, 174, 239), und bei Leberperfusion in vivo hatten SHOEMAKER und Mitarb. (239) das gleiche Resultat. MADISON und Mitarb. (240), die das Splanchnikusgebiet ihrer Hunde durch eine portokavale Anastomose ausschalteten, errechneten aber eine Drosselung der Glukoseabgabe. Auch bei in großer Zahl an Versuchstieren durchgeführten Isotopenuntersuchungen (173-174, 239, 241-248) stehen sich zumeist völlig uneinheitliche Ergebnisse gegenüber. Wegen der wenig übersichtlichen Verhältnisse des Glukosepools ist in diesem Zusammenhang die ganze Isotopenmethodik neuerdings einer grundsätzlichen Kritik unterzogen worden (247-249). Es hat sich nämlich gezeigt, daß auch die in der Peripherie zu Laktat metabolisierte C^{14} -markierte Glukose auf anderen Stoffwechselwegen wieder erscheinen kann und die vorwiegend in den äußeren Lagen der Glykogenmoleküle deponierte C^{14} -Glukose bei einer Glykogenolyse in hoher Konzentration aus der Leber abgegeben werden dürfte.

Da für die Leber des Altersdiabetikers eine verstärkte Glukoseproduktion typisch ist und Insulin die Glukoseabgabe einer solchen Leber schlecht zu hemmen vermag ("hepatic-insensitive diabetic" nach BEARN, BILLING und SHERLOCK), hält man ein direktes Angreifen der Sulfonylharnstoffe an der Leber für wahrscheinlich, zumal gerade der Altersdiabetiker auf die Sulfonylharnstofftherapie anspricht.

Die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse rechtfertigen aber noch nicht den Schluß, daß die Sulfonylharnstoffhypoglykämie durch eine einfache Wirkung des aus den B-Zellen freigesetzten und auf dem Portalwege in die Leber gelangten Insulins zustandekommt.

Unsere derzeitigen Kenntnisse vom Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate sind dahingehend zusammenzufassen, daß

1. die Inselzellen und der exkretorische Teil des Pankreas zu gesteigerter Funktion angeregt werden,
2. möglicherweise eine Veränderung der Insulinbindung erreicht wird,
3. der Glukosestoffwechsel der Leber eine Aktivierung durch Erhöhung des Umsatzes der Metaboliten und der Glykogensynthese erfährt.

Für den blutzuckersenkenden Effekt der Sulfonylharnstoffverbindungen sind sehr wahrscheinlich alle drei Wirkungsprinzipien verantwortlich.

III. Zur Frage der Lebertoxizität von Sulfon- ylharnstoffderivaten

Unter dem Eindruck der schweren Leberschädigungen, die von den in der oralen Diabetes-therapie früher angewandten Guanidinabkömmlingen vom Typ des Synthalin her bekannt waren, beanspruchte naturgemäß die Lebertoxizität der Sulfon-ylharnstoffverbindungen das besondere Interesse der Untersucher.

1). Tierexperimentelle Befunde

In Langzeitexperimenten wurden Sulfon-ylharnstoffderivate an Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen bis zur zehnfachen Menge der beim Menschen üblichen Tagesdosen über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten verfüttert (2, 29, 37, 39-40, 44, 250-252) und hierbei in den meisten Fällen überhaupt keine morphologischen Leberveränderungen beobachtet. Erst bei Dosierungen von 1,0 g/kg Körpergewicht täglich ließen sich bei Ratten und Kaninchen leichte Leberzellverfettungen nachweisen (44, 251-252). KRACHT, v.HOLT und v.HOLT (37) registrierten bei Ratten mittel- bis grobtropfige Verfettungen allerdings schon bei Dosen unter 0,3 g/kg Körpergewicht nach 4-7 monatiger Belastung. KNICK (253), der nach 8 monatiger

Fütterung einer Tagesdosis von 0,5 g/kg Körpergewicht an Ratten über Leberzellschäden berichtet hatte, konnte diese trotz gleicher Versuchsanordnung später nicht reproduzieren (254). Im Gegensatz zu anderen Autoren (22, 252) konstatierten SIREK, SIREK, LOGOTHETOPoulos und BEST (255) beim normalen Hund Lebervergrößerungen sowie Gallethromben und zytoplasmatische Einschlüsse in den Leberzellen bei langfristiger Verabreichung von Sulfonylharnstoffen, obgleich die gewählte Dosierung mit 0,03 g/kg Körpergewicht relativ niedrig war. Bei der gleichen Spezies wurde ferner eine Abnahme der Bromthalein-Clearance beschrieben (172, 256). Als eine dem Hund eigene Besonderheit gilt die Feststellung zahlreicher Forscher (16-17, 117, 119-120, 257), daß die Entfernung des Pankreas zu schweren Leberparenchymveränderungen (Fettleber, Ikterus, pathologische Bromthaleinretention, Reduktion der Albumin- und Prothrombinsynthese) im Verlauf einer chronischen Sulfonylharnstoffbelastung führt, selbst wenn gleichzeitig Insulin substituiert wird. Weil sich der Sulfonylharnstoffabbau in der Leber beim Hund anders als beim Menschen und anderen Tierspezies vollziehen soll (258), hält man ein Auftreten toxischer Zwischenprodukte während des Abbaues als Erklärung für die schlechte Tolerierung der Sulfonylharnstoffe für denk-

bar.

Somit ist im ganzen aus den Tierversuchen abzuleiten, daß hepatotoxische Effekte bei in der Humantherapie gebräuchlichen Sulfonylharnstoffdosen nicht zu befürchten sind.

2). Klinische Erfahrungen

Die kritische Einstellung der Klinik gegenüber der Sulfonylharnstoffanwendung in der oralen Diabetestherapie schien zunächst gerechtfertigt. Neben verschiedentlich gesehenen Überempfindlichkeitsreaktionen von seiten der Haut (259-267 u.a.) und des hämatopoetischen Systems (265, 268-284) ließen vereinzelte Publikationen, meist aus dem anglo-amerikanischen Sprachbereich, toxische Einflüsse vornehmlich des Sulfonylharnstoffderivates Carbutamid auf die Leber vermuten, weshalb dieses in den USA und in Großbritannien nicht im Handel verblieb.

So sind bei Diabetikern, die unter Carbutamid-Medikation standen, mehrere Ikterusfälle beschrieben worden (280, 285-287), von denen zwei sogar letalen Ausgang nahmen (280), wie auch die von CAMERINI-DAVALOS, ROOT und MARBLE (286) beobachtete Gelbsucht vom Typ der cholestatischen Hepatose tödlich verlief. Eine allergische Hepatitis manifestierte sich unter dem Bild einer schweren generalisierten Über-

empfindlichkeitsreaktion (288). Der von WILD und LINDEN (285) publizierte Fall von cholestatischer Hepatose wies ebenfalls allergische Symptome in Form eines Hautexanthems und einer aufsteigenden Polyneuritis auf. MARBLE und CAMERINI-DAVALOS (289) berichteten über leichte Erhöhungen der alkalischen Phosphatasewerte im Serum und pathologische Bromthaleinretentionen, die mit zunehmender Dauer der Carbutamidtherapie zwar gehäuft in Erscheinung traten, jedoch keine Progredienz zeigten und überdies von anderen Autoren (253, 290-296) nicht bestätigt wurden. Ein pathologischer Ausfall von Leberfunktionsproben war bei carbutamidbehandelten Diabetikern häufiger anzutreffen als bei Diabetikern, die Tolbutamid oder Insulin erhielten (297). Der Mitteilung von MÜTING (298) über eine Abnahme des Serumalbumins und des Gesamteiweißes unter Carbutamid stehen die Ergebnisse umfangreicher Untersuchungen gegenüber, die unter Tolbutamid die Eiweißfraktionen des Serums nicht verändert fanden (299 u.a.).

Dem Sulfonylharnstoffderivat Tolbutamid scheinen dagegen toxische Einwirkungen auf das Leberparenchym abzugehen. Zwar liegen auch hier Berichte über einzelne Ikterusfälle vor (300-302), die aber schon von den Autoren als interkurrente Virushepatitiden gedeutet wurden,

weil gleichzeitig eine Erhöhung der Serumtransaminasen bestand und bei nicht tolbutamidbehandelten Diabetikern desselben Beobachtungsgutes keine Häufung der ikterischen Erkrankungsquote zu eruieren war. Der von SEIDLER und Mitarb. (301) beschriebene Fall von akuter Leberdystrophie dürfte ebenfalls eine foudroyant verlaufende Virushepatitis gewesen sein. Darüber hinaus ergaben Leberfunktionskontrollen bei auf Tolbutamid eingestellten Diabetikern niemals einen Anhalt für ein leberparenchymschädigendes Verhalten dieses Medikaments, wie aus nunmehr ein Jahrzehnt umfassenden klinischen Erfahrungen hervorgeht.

Die Interpretation der mitgeteilten Befunde hat einen schlüssigen Beweis für eine Lebertoxizität der Sulfonylharnstoffe nicht erbringen können. Zunächst wurde in Verbindung mit dieser Therapie ein Leberschaden bei Diabetikern nur überaus selten gesehen. Sodann stellte sich ein solcher meist dar im Rahmen einer allergisch-toxischen Allgemeinreaktion, was den Schluß rechtfertigt, daß derartige Leberschädigungen gleichsam indirekte Folgen der Sulfonylharnstoffbehandlung und nicht Ausdruck einer unmittelbar parenchymschädigenden Wirkung sind. Die teilweise objektivierten Störungen der Leberfunktion könnten auf vorbestehende Hepatopathien oder interkurrente Infekte, zu

denen Diabetiker ja in besonderem Maße neigen, zurückzuführen sein. Jedenfalls fanden einige Untersucher bei leberleidenden Zuckerkranken die antidiabetische Sulfonylharnstoffmedikation von einer Verschlechterung der Funktion des Organs begleitet (303-306). Die Laboratoriumsergebnisse anderer (290, 301, 307-308) deuten hingegen auf keine negative Beeinflussung hin. Wegen des unberechenbaren Verlaufs von Leberparenchymprozessen liegt die Schwierigkeit, hier die ursächlichen Zusammenhänge aufzuklären, auf der Hand, und die meisten Berichte über eine toxische Leberwirkung der Sulfonylharnstoffe müssen mit großer Zurückhaltung aufgenommen werden.

Ein Vergleich von bioptischen oder autoptischen Befunden bei langfristig mit Sulfonylharnstoffverbindungen behandelten, insuliniierten und unbehandelt gebliebenen lebergesunden Diabetikern ließ keine wesentliche Differenz erkennen (148, 293, 309-312), so daß auch aus dem histologischen Bild kein leberzellschädigender Sulfonylharnstoffeffekt abzuleiten ist.

Den überzeugendsten Beweis für die Unschädlichkeit einer oralen Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen liefert schließlich die Tatsache, daß seit der Einführung dieser Stoffklasse in den Jahren 1955-56 inzwischen Zehntausende von Diabetikern erfolgreich auf Sulfonylharnstoffe eingestellt werden konnten,

wobei das Derivat Tolbutamid wegen seiner geringeren Quote an allergischen Unverträglichkeitserscheinungen im allgemeinen bevorzugt angewandt wurde.

IV. Über die Anwendung von Sulfonylharnstoffderivaten in der Therapie von entzündlichen und toxischen Leberschäden

Da chronische Leberschäden bis heute kausal nicht beeinflußt werden können, ist die Entwicklung einer geeigneten Leberschutztherapie stets aktuell gewesen. Ausgehend von älteren, aber noch immer unbewiesenen Vorstellungen von LICHTWITZ (313), von UMBER (314) und von EPPINGER (315), daß die Glykogenanreicherung der Leber sich vorteilhaft auf das geschädigte Parenchym auswirke, hat die Tatsache der zumindest beim Tier objektivierten Leberglykogenakkumulation unter Sulfonylharnstoffen einen möglichen leberprotektiven Sulfonylharnstoffeffekt zur Diskussion gestellt.

In Anbetracht der oben erwähnten Befürchtungen einer Lebertoxizität erschien der Wert der Sulfonylharnstoffderivate als Lebertherapeutikum zunächst zweifelhaft, wenn nicht gar paradox. Jedoch sind Versuche, mit Sulfonamiden eine Leberschutzwirkung zu erzielen, nicht neu. Bereits im Jahre 1941 hatten LEACH und FORBES (316) über einen günstigen Einfluß von Sulfanilamid, Sulfathiazol und Sulfapyridin auf Leberparenchymnekrosen nach akuter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung der Ratte berichtet. Nahezu ein Jahrzehnt später wurden diese Befunde von WILSON, LEDUC und ARNOLD (317)

für die Maus bestätigt. In einer weiteren Arbeit konnte WILSON (318) zeigen, daß die bakteriostatische Eigenschaft dabei nicht entscheidend ist; andere in Prüfung genommene Sulfonamide mit stark bakteriostatischem Effekt erwiesen sich nämlich als unwirksam. Nicht beobachtet wurde eine Glykogenanreicherung der Leber.

1). Beeinflussung von tierexperimentellen
Leberparenchymschädigungen

Die Frage eines leberprotektiven Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe ist im Tierexperiment an verschiedenartig provozier-ten Leberschädigungen untersucht worden. Bei akuter Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation beschrieb SIMKÓ (319) eine geringere Mortalität nach Carbutamid und v.EICKSTEDT (320) sah eine Reduzierung des Ausmaßes der Parenchynekrosen; KÁLDOR und Mitarb. (321) vermißten letztere nach Tolbutamid, fanden aber den Glykogengehalt der Leber vermehrt. Durch langfristige Gabe von Tolbutamid war die Ausbildung einer CCl_4 -Fibrose der Leber nicht aufzuhalten (322), die Anwendung von Carbutamid führte dagegen zu einer deutlichen Hemmung der Bindegewebsproliferation (323).

Die positive Einflußnahme der Sulfonylharnstoff-derivate auf Lebernekrosen konnte im akuten

Tierversuch in gleicher Weise am Modell der Allylkoholvergiftung (320, 324-325) und der Thioacetamidschädigung (254, 326) demonstriert werden.

Zumindest bei kurzfristigen Thioacetamidbelastungen (254, 305, 326) entstand der Eindruck einer leichten Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffe, weil die Verfettung der Leberzellen verringert und die entzündliche Infiltration des Parenchyms weniger stark ausgeprägt war. Im Langzeitexperiment unterschieden sich allerdings die pathologischen Leberveränderungen bei gleichzeitig mit Tolbutamid behandelten Tieren nicht von denen eines unbehandelt gebliebenen Kontrollkollektivs (254), wenngleich eine geringfügige Besserung der Leberfunktion bei der unter Tolbutamidmedikation stehenden Gruppe konstatiert wurde (295). GEORGII und Mitarb. (326) beobachteten nach monatelanger kombinierter Gabe von Thioacetamid und Tolbutamid sogar eine Intensivierung der pathologischen Leberveränderungen gegenüber alleiniger Thioacetamidvergiftung. EMRICH (327) prüfte bei Ratten das Verhalten verschiedener Serumenzyme (SGOT, SGPT, LDH) einmal nach Langzeitbelastung mit Tolbutamid und zum anderen bei Einwirkung von Tolbutamid auf die durch Thioacetamid vorgeschädigte Leber und registrierte jeweils keine Abweichungen der Enzymaktivitäten gegenüber Kontrolltieren.

Die Verfütterung von Eiweißmangelkost führte bei Ratten zu geringerer Manifestation einer Fettleber, wenn gleichzeitig Tolbutamid appliziert wurde (325). Einen beträchtlichen lipotropen Effekt des Tolbutamid stellte auch PETZOLD (328) fest und vermutet, daß die von ihm zugleich verifizierte Aktivitätszunahme der sauren und alkalischen Gewebosphosphatase Ausdruck einer Umwandlung des Fettes in plasmagängige Lipide sei. Der auf histochemischem Wege zusätzlich aufgefundene Anstieg der Cytochromoxydase unter Tolbutamid ist nach PETZOLD als Zeichen einer beschleunigten Regeneration der Leberzellen aufzufassen. RÖTTGER (329), der den Einfluß von Tolbutamid auf die Regeneration der Rattenleber im Anschluß an eine dreimonatige Vergiftung mit Thioacetamid untersuchte, sah jedoch keine Unterschiede gegenüber einer Kontrollgruppe.

Einige Teilergebnisse dieser tierexperimentellen Studien haben zu einer Erprobung der Sulfonylharnstoffe bei Leberparenchymerkrankungen des Menschen ermutigt, auf die im folgenden einzugehen sein wird. Überblickt man aber die Gesamtheit der erhobenen Befunde, so hat der Beweis einer tatsächlichen Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffverbindungen nicht erbracht werden können. Dabei erwies sich das Modell der tierischen Thioacetamidleberschädigung als durchaus brauchbar für

einen Vergleich mit der Hepatitis und Leberzirrhose des Menschen. Es ist nämlich gezeigt worden, daß durch chronische Thioacetamidzufuhr über eine interstitielle Hepatitis Umbauvorgänge in der Leber des Versuchstieres herbeizuführen sind, die dem histopathologischen Bild einer menschlichen Leberzirrhose weitgehend entsprechen (254, 330).

Auf jeden Fall ist aus den Beobachtungen zur Leberprotektiven Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe zumindest kein leberschädigender Einfluß dieser Verbindungen zu eruieren, womit die zur Frage der Lebertoxizität vorliegenden Mitteilungen eine Bestätigung finden. Soweit positive Sulfonylharnstoffeffekte gesehen wurden, hält man als deren Mechanismus eine für die bakteriostatischen Sulfonamide früher erwähnte kompetitive Hemmwirkung für nicht ausgeschlossen. Dort hatten LEDUC und WILSON (331) entweder eine Direktreaktion der Sulfonamide mit dem verabreichten Lebergift oder dessen Verdrängung von den Zellstrukturen oder den durch das Gift geschädigten Enzymen angenommen. Somit würde es sich um keinen echten Leberschutzeffekt handeln.

2). Therapeutische Wirkungen bei Leberparenchymerkrankungen des Menschen.

Unabhängig von den Tierversuchen sind Sulfonyl-

harnstoffderivate unter der Arbeitshypothese, daß die Glykogenisierung der Leber eine Schutztherapie darstelle, auch bei akuten und chronischen Leberparenchymerkrankungen von Nichtdiabetikern angewandt worden.

a) Hepatitis und Leberzirrhose

Die erste Publikation zu diesem Thema aus dem Jahre 1957 stammte von KNICK und EMRICH (332). Die Autoren verabfolgten jeweils 6 Stoffwechselgesunden mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose täglich 3,0 g Tolbutamid über 3-6 Wochen. Die bei allen Hepatitisfällen beobachtete Restitution der Serumbilirubinwerte, der Serumlabilitätsproben, ferner der Bromthaleinclearance sowie des Serumproteogramms wies auf eine zumindest vorübergehende Besserung der Leberfunktion hin, während diese bei den zirrhotischen Prozessen weniger deutlich war oder gänzlich fehlte. Gleichzeitig durchgeführte bioptische Leberkontrollen konnten keine Veränderungen des histologischen Bildes im Verlauf der Behandlung sichern. Einen indifferenten Therapieeffekt sahen MAGYAR und Mitarb. (333), als sie 12 teilweise diabetische Patienten mit chronischer Hepatitis bzw. Leberzirrhose 10 Tage lang mit Carbutamid-Dosen von anfangs 2,5 g, dann 1,0 g pro die behandelten. Im gleichen Sinne berichtete auch

CREUTZFELDT (334), der 10 Diabetiker mit Leberzirrhose monatelang einer Tolbutamidtherapie in der beim Diabetes üblichen Dosierung unterzogen hatte. PFEFFER und Mitarb. (335), die 43 Nichtdiabetikern mit teils akuter, teils chronischer Hepatitis und teils mit Leberzirrhose über mehrere Wochen Carbutamid in einer Tagesdosis von 1,0 g verabreichten, schlossen auf Grund der Laboratoriumsergebnisse und einiger Leberbiopsien auf eine günstige Beeinflussung zwar nicht des zirrhotischen, jedoch des hepatitischen Zustandsbildes. Bei 50 Fällen von akuter Hepatitis konnten LÁSZLÓ und Mitarb. (336) durch Tolbutamid ein beschleunigtes Absinken des Serumbilirubins und eine geringfügige Verkürzung der Therapiedauer erzielen. Hypoglykämien traten nur bei einigen Patienten von PFEFFER und Mitarb. auf.

Zusätzlich wird von KNICK (337) die Anwendung von Sulfonylharnstoffen bei Leberleidenden im Sinne einer anabolen Ergänzungstherapie erörtert. Da Isotopenstudien über die Fettabsorption eine häufige latente Insuffizienz des exokrinen Pankreas bei chronischen Hepatopathien sowie bei prädiabetischen Stoffwechselsituationen aufgedeckt haben (338), könnte einer derartigen Funktionsstörung durch den von KNICK (156) nachgewiesenen Stimulations-effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Pankreas-

exkretion therapeutisch begegnet werden. Ferner wäre die Kompensation einer Kohlenhydratstoffwechselstörung, die sich bei zahlreichen Patienten im Verlauf ihrer Leberparenchymerkrankung als "hepatogener Diabetes" (Pankreasschädigung, verminderte Glukosetoleranz, herabgesetzte Insulinempfindlichkeit) manifestiert (339), unter Sulfonylharnstoffmedikation denkbar (337).

Nach den bis heute gesammelten Erfahrungen kann somit eine kausale Beeinflussung des auf entzündlicher Grundlage geschädigten Leberparenchyms durch Sulfonylharnstoffverbindungen nicht als erwiesen gelten. Nach wie vor ist durch keinerlei Befunde belegt, daß die unter Sulfonylharnstoffen auftretende Glykogenisierung der Leberzellen, welche übrigens auch nur im Hungerzustand beobachtet worden ist (22, 33, 82-83, 86, 167, 203, 208-210), einen ausgesprochenen Leberschutz darstellt. Soweit bei nichtdiabetischen Leberkranken während der Sulfonylharnstoffmedikation Besserungen der pathologisch veränderten Leberfunktion festgestellt wurden, hält KNICK (337) solche für reell und betrachtet sie als Ausdruck eines unspezifischen anabolen Therapieeffekts. Da jedoch chronische Leberschäden häufig eine Tendenz zu Spontanremissionen zeigen und daneben diätetische sowie andere therapeutische Maßnahmen den Krankheitsverlauf

beeinflussen können, bereitet es große Schwierigkeiten, zu entscheiden, inwieweit positive Resultate der Sulfonylharnstoffbehandlung zuzuschreiben sind. Die Frage, ob den Sulfonylharnstoffderivaten ein spezifischer Leberschutzeffekt eigen ist, wird erst nach endgültiger Aufklärung ihres Wirkungsmechanismus zu beantworten sein. Vorläufig kann in Übereinstimmung mit den meisten Ergebnissen entsprechender Tierversuche lediglich mit großer Sicherheit ausgesagt werden, daß durch eine langfristige Sulfonylharnstoffapplikation in antidiabetischer Dosierung weder bei Stoffwechselgesunden noch bei Diabetikern mit vorbestehender Hepatopathie eine zusätzliche Schädigung eintritt.

b) Steatosis hepatis

Günstigere Aspekte für eine kausaltherapeutische Beeinflussung durch Sulfonylharnstoffe bietet nach neueren klinischen Erfahrungen dagegen das Krankheitsbild der Fettleber (Steatosis hepatis), das wegen seiner zahlenmäßigen Zunahme in den letzten Jahren eine wachsende klinische Bedeutung erhalten hat. Schon einige der erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen an artefiziell vorgeschädigten Lebern (325,328) hatten Anhalt für eine lipotrope Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe er-

geben.

Es lag nahe, in der Steatose ätiologisch die Folge einer latent-diabetisch bzw. diabetisch gestörten Stoffwechsellage zu sehen : Übergänge aus bioptisch verifizierten Fettleberstadien in Diabetesmanifestation sind beschrieben worden (340-342), und Leberverfettung bei Diabetikern findet man nach KALK, DOMINICI u.a. (340, 343-344) in etwa der Hälfte der Fälle, nach BAIER und Mitarb. (342) in einem noch höheren Prozentsatz. Diese mindestens latent-diabetische Situation - konstitutioneller oder alimentärer Genese - steht in der Reihe der ursächlichen Faktoren vor dem Alkoholabusus an erster Stelle (342). Da hier mithin eine Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels zugrunde liegt, war es pathophysiologisch begründet, Fettleberkranke neben strenger diätetischer Einstellung einer Therapie mit oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffreihe zuzuführen. In Deutschland haben erstmals WILDHIRT (345) sowie KNICK u.a. (337, 346-348) darauf hingewiesen, daß die Anwendung von Sulfonylharnstoffen bei Steatosis hepatis eine fundierte, kausal wirksame Maßnahme im Sinne eines echten Leberschutzes darstellt. Es wurden bereits ausgezeichnete klinische Erfolge mitgeteilt (348-349). So verglichen BAIER und Mitarb. (342) in einer größeren Arbeit die in allen Fällen durch Leberpunktion

objektivierten Therapieerfolge bei 18 mit Tolbutamid und 50 mit verschiedenen anderen medikamentösen und diätetischen Mitteln behandelten Fettlebern. Es zeigte sich eine eindeutige kausaltherapeutische Überlegenheit der Sulfonylharnstoffe gegenüber allen anderen Therapieformen nicht nur bei latent-diabetisch bedingten Steatosen, sondern auch bei ätiologisch unklaren Fettlebern, denen anscheinend vielfach eine prädiabetische Stoffwechsellage zugrunde liegt. Die Verwendung von lipotropen Substanzen und Leberhydrolysaten wird in diesen Fällen für wenig sinnvoll gehalten. Entscheidend für den Behandlungserfolg ist allerdings die gleichzeitige strikte Einhaltung einer eiweißreichen, kohlenhydratarmen Reduktionskost.

V. Sulfonylharnstoffderivate als Diagnostikum bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen

Die frühzeitige Erkennung einer charakteristischen Korrelation zwischen dem akuten Blutzuckerabfall nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe und der Funktionsfähigkeit der insulinproduzierenden Zellen hat dazu geführt, daß Sulfonylharnstoffderivate über ihre therapeutische Anwendung hinaus zur Diagnostik und Differenzierung von Erkrankungen im Rahmen von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels herangezogen worden sind.

1). Orale Belastung

Da die Prüfung der Einstellbarkeit eines Diabetikers auf Sulfonylharnstoffe oftmals zeitraubend ist, hat man schon sehr bald versucht, aus dem Ergebnis einer einmaligen Sulfonylharnstoffbelastung die Erfolgsaussichten für eine orale Dauertherapie zu beurteilen (61, 89, 106, 350-358). Ausgehend von der Tatsache, daß das Ausmaß der akuten Blutzuckersenkung vom Schweregrad des Diabetes abhängt, wäre demnach die therapeutische Prognose umso günstiger, je weniger ausgeprägt sich das für den Diabetiker typische Zuckerprofil nach dieser Belastung (allmähliches, aber kontinuierliches Absinken der Blutglukose über ca. 4 Stunden) darstellt.

Den nüchternen Patienten wurde einmalig entweder 3,0 g oral (sog. Tablettenschnelltest) oder auch 1,0 g intravenös Tolbutamid bzw. Carbutamid verabfolgt und 4 Stunden später die Stärke des Blutzuckerabfalls bestimmt. Dieser muß nach den unterschiedlichen Angaben der meisten Autoren 30-50 % des Ausgangswertes überschreiten, wenn Chancen für eine erfolgreiche Einstellung auf die Sulfonylharnstoffbehandlung bestehen sollen. Teilweise wird sogar eine Normalisierung des Blutzuckers zum 4 Stunden-Termin gefordert (356, 359). Alle Untersucher sind sich jedoch einig, daß selbst starke Blutzuckersenkungen nicht immer einen positiven Therapieausgang gewährleisten. Sie sehen daher den Wert eines derartigen Testverfahrens vor allem in der Möglichkeit, von vornherein eine bestimmte Gruppe von Diabetikern von einer Sulfonylharnstoffbehandlung auszuschließen.

2). Intravenöser Test

Nicht zuletzt wegen der günstigen Aspekte für eine kausale Präventivtherapie mit Sulfonylharnstoffderivaten hat die Erfassung prä- und latent-diabetischer Stoffwechsellagen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Meinungsdivergenzen über die Frage, welcher diagnostischen Methode dabei der Vorzug zu

geben sei, mögen zum Teil in einer uneinheitlichen Definition derartiger Stoffwechselstörungen begründet sein. Wir folgen hier der Einteilung von MEHNERT (360).

Danach ist der Prädiabetes jener Zustand, der vor einer erfaßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels besteht. Die Glukosetoleranz ist, auch nach Provokationsmaßnahmen, nicht beeinträchtigt, so daß die Belastungsproben normal ausfallen, obwohl sich bei den gleichen Patienten in einer späteren Phase über ein latent-diabetisches Stadium ein manifester Diabetes mellitus entwickeln kann. Hinweise auf die Diagnose Prädiabetes, die zumeist erst retrospektiv zu stellen ist, gibt neben familiärer diabetischer Belastung und Fruchtschäden im Verlauf der Gravidität eine nach intravenöser Glukoseapplikation verzögert auftretende, nur geringe Steigerung der "insulin-like activity" (ILA) im Serum (361).

Der latente (= subklinische = milde = asymptomatische) Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch eine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz bei Fehlen von pathologischer Wüchternhyperglykämie und allgemeinen Diabetessymptomen. Nach Glukosebelastung findet man hier außer pathologischer Hyperglykämie eine Verzögerung des Blutzuckerabfalls und nach Sulfonylharnstoffinjektion einen verringerten und verzögerten Abfall der Blutglukose.

Die alte Methode der einfachen oder doppelten oralen Glukosebelastung (Glukose-Toleranztest) hat einige Nachteile. Partielle Verwertung der verabreichten Glukose in Leber und peripherem Gewebe, Beeinträchtigungen der Leberfunktion und vegetative Einflüsse können eine erhebliche Streuung der Einzelwerte bedingen, so daß eine geringfügige Störung der Glukosetoleranz nicht immer leicht zu diagnostizieren ist. FAJANS und CONN (362) führten daher 1954 die orale Vorbehandlung mit Cortison ein. Der Wert dieses Cortison-Glukose-Toleranztests wurde ebenfalls unterschiedlich beurteilt, was sicher zum Teil auf der Variierung der Technik durch die Untersucher sowie auf der uneinheitlichen Definition einer prä- und latent-diabetischen Stoffwechsellage beruht.

Ausgehend von Studien, die von PFEFFER und Mitarb. (62) über Carbutamid aus dem Jahre 1957 und von UNGER und MADISON (65-66) über Tolbutamid aus dem Jahre 1958 vorlagen, hat sich erst in letzter Zeit zu den oben genannten Testverfahren die intravenöse Belastung mit Sulfonylharnstoffderivaten gesellt. Wie bereits früher erwähnt, tritt nach der Injektion eine schnelle und tiefe Blutzuckersenkung ein. Bei Stoffwechselgesunden ist schon nach 20 bzw. 40 Minuten der Minimalwert erreicht, wonach der Zuckerspiegel langsam wieder ansteigt. Dem steht der flache Abfall bis zum 4 Stunden-

Termin mit verzögertem oder fehlenden Anstieg
beim Diabetiker gegenüber (Abb. 1.).

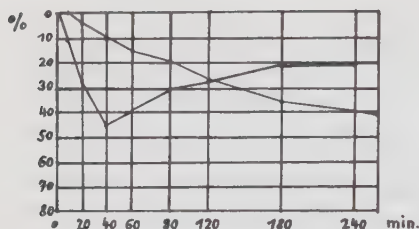


Abb. 1. Mittelwertskurven nach intravenöser
Gabe von Carbutamid bei Stoffwechselgesunden
(—) und Diabetikern (---).

Neuere vergleichende Untersuchungen an einem umfangreichen gynäkologischen Untersuchungsgut (363) haben gezeigt, daß die intravenöse Tolbutamid-Belastung zwar eine gute Möglichkeit bietet, einen latenten Diabetes zu erkennen, daß jedoch die von den Autoren als suspekt auf Prädiabetes aufgefaßten Phasen des Stoffwechsels bei dieser Methode in die Streubreite des Normalskollektivs fallen. Im 3. Trimenon der Gravidität nahmen während des Tolbutamid-Tests die Kurven der Gesunden eine Stellung zwischen normal und diabetisch ein, und die Blutzuckerwerte der auf Prädiabetes verdächtigen Schwangeren fielen wiederum in den Streubereich der gesunden Graviden.

Offenbar liegt bei fortgeschrittener Gravidität physiologisch eine latent-diabetische Stoffwechselsituation vor, verursacht durch vermehrten Anfall von Glukokortikoiden. Darauf

hatten bereits KAPLAN u.a. (364) hingewiesen.

Dagegen ließ sich sowohl mit der Glukose-Belastung wie mit der Cortison-Glukose-Belastung der auf Prädiabetes suspekte Personenkreis im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Signifikanz erfassen. Die sicherste Aussage darüber gestattete der Cortison-Glukose-Toleranztest, mit dem noch in 18 % der Fälle ein pathologischer Kurvenverlauf ermittelt werden konnte, der mit dem Glukose-Toleranztest nicht nachweisbar war.

Demgegenüber wird von KAPLAN (364) die intravenöse Tolbutamid-Belastung günstiger bewertet. Bei Patienten mit normalem Nüchternblutzucker, aber verminderter Glukosetoleranz (latenter Diabetes) verliefen deren Glykämiekurven zwischen denen von Stoffwechselgesunden und Diabetikern, und ein pathologischer Ausfall des Tolbutamid-Tests ergab sich sogar bei Personen dieser Gruppe mit familiärer diabetischer Belastung (Prädiabetes).

JAHNKE (365) verglich den Ausfall von nebeneinander durchgeführten Glukose-, Cortison-Glukose- und Rastinon-Belastungsproben bei normoglykämischen stoffwechselgesunden Probanden über 40 Jahren, bei denen erfahrungsgemäß die Diabetesfrequenz im Ansteigen begriffen ist. Er fand den Glukose-Toleranztest am häufigsten, den Cortison-Glukose-Toleranztest weniger

häufig und den Rastinon-Toleranztest am wenigsten häufig positiv und hält es für richtig, bei normoglykämischen älteren Personen erst dann einen latenten Diabetes anzunehmen, wenn neben der verminderten Glukosetoleranz auch die Blutzuckersenkung im Rastinon-Belastungstest während der ersten 60 min. ungenügend bleibt.

Während die intravenöse Tolbutamid-Belastung wegen hochgradiger Empfindlichkeit, guter Reproduzierbarkeit im Wiederholungsfalle, kurzer Dauer des Versuchs und weitgehender Unabhängigkeit von Leberfunktionsstörungen als ein optimales Verfahren zur Erfassung latent-diabetischer Stoffwechsellagen zu bezeichnen ist, werden hinsichtlich der Prädiabetes-Diagnostik endgültige Entscheidungen über den Wert der einzelnen Belastungsproben erst zu treffen sein, wenn sich im Laufe der Jahre durch die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus herausgestellt hat, daß der Verdacht auf einen prädiabetischen Zustand begründet war. Vorläufig wird man im Cortison-Glukose-Toleranztest die empfindlichste Probe sehen und diesem den Glukose-Toleranztest und den Tolbutamid-Test als einander gleichwertige diagnostische Methoden nachordnen.

Da der intravenöse Sulfonylharnstoff-Test die einzige Möglichkeit zur direkten Beurteilung der Funktionsfähigkeit des inkretorischen Pan-

kreas darstellt, erlaubt er ferner bei spontanen Hypoglykämien differentialdiagnostisch leichter die Abgrenzung eines perniziösen von einem funktionellen Hyperinsulinismus (69-71, 366-367), was im Hinblick auf ein chirurgisches Vorgehen beim aktiven Inseladenom von Bedeutung ist. Nach der Tolbutamid-Injektion tritt ein besonders starker und vor allem verlängerter Blutzuckerabfall bei derartigen Patienten auf.

Zum anderen scheint nach den Untersuchungen von CREUTZFELDT (368-369) durch Ausnutzung des beta₂-zytotropen Sulfonylharnstoff-Effekts in der intravenösen Tolbutamid-Belastung ein Weg gefunden zu sein, der mit größerer Sicherheit die Differenzierung zwischen einer hepatogenen Form des Diabetes, wie sie relativ häufig bei Leberzirrhotikern auftritt und bei der die übrigens nicht immer progrediente Glukosetoleranzstörung noch durch ausreichende Eigeninsulinproduktion kompensiert ist, und einer latenten oder leichten Inselinsuffizienz mit sekundärer Lebererkrankung gestattet. Während nämlich eine Glukose-Belastung bei zahlreichen Leberzirrhotikern mit voll funktionstüchtigem Inselorgan einen scheinbar diabetischen Verlauf der Glykämiekurven zur Folge hat, unterscheidet sich nach intravenöser Sulfonylharnstoffgabe der initiale Abfall des Blutzuckers bei Zirrhotikern mit und ohne Diabetes

meist nicht signifikant von Lebergesunden mit und ohne Diabetes, der Wiederanstieg ist allerdings verzögert (63). Aus diesen Befunden ergibt sich mithin offenbar die Möglichkeit, bis zu einem gewissen Grade eine hepatisch bedingte Glukosetoleranzstörung von einer insulinären abzutrennen. Inwieweit die spezifische Methode der einmaligen intravenösen Sulfonylharnstoff-Belastung Aufschluß über Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei den verschiedenen chronischen Lebererkrankungen zu geben vermag, müssen jedoch weitere Beobachtungen lehren, zu denen diese Arbeit einen Beitrag liefern soll.

VI. Eigene klinisch-experimentelle Stoffwechseluntersuchungen

Auf Grund vergleichender klinisch-experimenteller Untersuchungen sollte der Frage nachgegangen werden, ob und in welchem Ausmaß bei bioptisch definierten chronischen Leberkrankheiten durch Anwendung der einmaligen intravenösen Tolbutamid-Belastung Kohlenhydratstoffwechselstörungen aufzudecken sind. Von der Analyse der Ergebnisse waren gegebenenfalls zusätzlich Aussagen über die klinischen Perspektiven einer therapeutischen Beeinflussung dieser Erkrankungen mit oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffreihe zu erwarten.

A. Versuchsdisposition

Es wurde in bestimmten, dem Verfahren des Tests nach UNGER und MADISON (65-66) entsprechenden Zeitintervallen das Verhalten der Blutglukosewerte bei sulfonylharnstoffunbehandelten Patienten mit nachgewiesener posthepatitischer Leberzirrhose, chronischer Hepatitis und Fettleber (Steatosis hepatis) nach einmaliger intravenöser Tolbutamid-Injektion beobachtet.

B. Material und Methodik

1). Zusammensetzung des klinischen Krankengutes

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 24 Patienten im Alter von 37 bis 67 Jahren mit posthepatitischer Leberzirrhose, 18 Patienten im Alter von 29 bis 71 Jahren mit chronischer Hepatitis, 25 Patienten im Alter von 36 bis 69 Jahren mit Fettleber (Steatosis hepatis). In jedem einzelnen Falle war die Diagnose biotisch durch Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion oder durch Leberblindpunktion nach MENGHINI (370) gesichert. Alle Probanden wiesen einen mehr oder weniger pathologischen Ausfall ihrer Leberfunktionsproben auf.

Von den Versuchspersonen mit posthepatitischer Leberzirrhose standen 3, von denen mit chronischer Hepatitis 4, von denen mit Fettleber 2 unter Medikation von Glukokortikoiden. Bei 3 der Fettleberkranken im Alter von 48, 60 und 69 Jahren war zusätzlich ein manifester Diabetes mellitus nachweisbar.

Um störende Geschlechtsunterschiede zu vermeiden, wurden ausschließlich männliche Patienten ausgewählt.

2). Durchführung der intravenösen Tolbutamid-
Belastung

Die Ernährung der Probanden an den Vortagen unterschied sich in nichts von ihrer sonst üblichen Diät. Am Morgen des Testtages wurde den nüchtern gebliebenen Patienten unmittelbar nach den Blutentnahmen für die jeweils doppelte Bestimmung der Blutglukose (= Nüchternwert = N) 1,0 g Tolbutamid, als Natriumsalz in 10 oder 20 ml Aqua bidest. gelöst, gleichmäßig langsam intravenös injiziert. Die Injektionszeit betrug 2-3 Minuten, wodurch Unverträglichkeitserscheinungen vermieden werden sollten.

Bei Verwendung einer Charge, in der 1,0 g Tolbutamid in 10 ml Aqua bidest. gelöst war, wurde gelegentlich während der Injektion ein brennendes Gefühl entlang der Armvene bis zur Schulter angegeben, das aber sofort nach Beendigung der Applikation vollständig nachließ und von den Herstellern mit dem hohen osmotischen Druck der Injektionslösung erklärt wird. In einigen Fällen ließen sich 30-40 Minuten nach der Injektion leichtere und spontan vorübergehende hypoglykämische Reaktionen mit Hunger- und Schwächegefühl sowie Schweißausbruch beobachten. Niemals bestand jedoch die Notwendigkeit, wegen dieser Symptome einen

Versuch abzubrechen und Kohlenhydrate zu substituieren.

Jeweils 20, 30, 40 und 60 Minuten nach Injektionsmitte wurden Blutentnahmen für die Bestimmung der Blutglukose als Doppelwert durchgeführt.

3). Zur Methodik der Blutzucker-Bestimmung

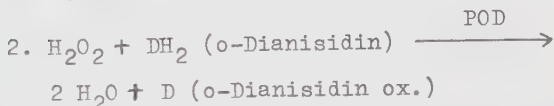
Bei den Versuchen, die Glukose im Blut spezifisch zu bestimmen, handelte es sich bis zum Jahre 1957 praktisch ausschließlich um Methoden, die auf Ausnutzung der Reduktionskraft der entsprechend enteweißten Proben beruhen. Da jedoch auch andere im Blut vorkommende Zucker (Fruktose, Laktose, Galaktose, Pentosen) und Nicht-Zucker-Substanzen (z.B. Glutathion, Glukuronsäure, Harnsäure, Kreatinin und Kreatin, Ascorbinsäure) reduzierend wirken und daher - trotz Enteiweißung des Blutes - mit erfaßt werden, sind derartige rein chemische Bestimmungsverfahren mehr oder weniger unspezifisch für Glukose. Es können damit höhere Blutzuckerwerte vorgetäuscht werden, als dem tatsächlichen Gehalt des Blutes an beta-D-Glukose, der "wahren" Glukose im Blut, entspricht.

Aus den Untersuchungen von MÜLLER (371) und später COULTHARD (372) schon länger bekannt war die Existenz eines Enzyms aus *Penicillium*

notatum, das Glukose in Gegenwart von Sauerstoff zu Glukonsäure umsetzt :

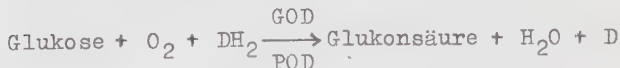


Eingesetzt werden zur routinemäßigen Blutzuckerbestimmung konnte dieses Enzym Glukoseoxydase (GOD) erst, als durch Verwendung von Peroxydase (POD) und einem geeigneten Wasserstoffdonator (o-Dianisidin) eine Hilfsreaktion für die kolorimetrische Bestimmung gefunden war (373-374) :



Das oxydierte o-Dianisidin ist ein rotbrauner Farbstoff und quantitativ mithin ein Maß für die umgesetzte Glukosemenge. Meßgröße ist die Lichtabsorption des Farbstoffes, die photometrisch bestimmt wird.

Die Gesamtgleichung für die quantitativ ablaufenden Reaktionen lautet also :



Das Enzym Glukoseoxydase ist nahezu beta-D-Glukose-spezifisch, da andere in biologischem Material vorkommende Zucker nicht oder nur unwesentlich reagieren (375). Die Umsetzung des entstandenen H_2O_2 ist in Gegenwart eines Wasserstoffdonators gegenüber Peroxydase ebenfalls weitgehend spezifisch. Auf hierbei auftretende Störmöglichkeiten weisen SCHMIDT u.a.

(375-376) hin. Demnach können Verbindungen mit reduzierenden Eigenschaften (Ascorbinsäure, Harnsäure usw.) in höheren Konzentrationen mit dem Chromogen (DH_2) konkurrieren und damit zu geringe Glukosewerte vortäuschen. Glutathion, das schon in physiologischen Konzentrationen reduzierend wirkt, läßt sich durch neutrale oder Enteiweißung mit Perchlorsäure als Salz fällen. Erhöhte Glukosewerte bedingen dagegen H_2O_2 -bildende Substanzen wie Alkaliperoxyde bzw. Hypochloridionen, die öfters in Reinigungsmitteln für Glasgerät enthalten sind.

Unter Beachtung der möglichen Störeinflüsse erfüllt die Glukoseoxydase/Peroxydase-Reaktion somit die Forderung nach einer spezifischen Glukosebestimmung weitgehend. Vergleiche mit Werten, die durch die praktisch störunanfällig~~e~~, für Routineuntersuchungen aber noch nicht geeignete Hexokinase/Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Reaktion erhalten wurden, haben dies bestätigt (375-376).

Reagentien.

Zur Bestimmung der Blutzuckerwerte wurden in Anlehnung an die Angaben von HUGGETT und NIXON (374) folgende Reagentien verwendet :

1. Primäres und sekundäres Natriumphosphat
zur Herstellung des 0,12 m Phosphatpuffers
von pH 7,0

2. Glukoseoxydase (250 gamma/ml)
3. Peroxydase (40 gamma/ml)
4. o-Dianisidinhydrochlorid (6,6 mg/ml)
5. D-Glukose, DAB 6, als Glukose-Standard-
lösung (91 gamma/ml)
6. Perchlorsäure zum Enteiweißen (p.a. Dichte
1,67; 70 %)

Die in Aqua bidest. gelöste Mischung von gepufferter Peroxydase-Glukoseoxydase und o-Dianisidinhydrochlorid im Verhältnis 100 : 1 ergab das Glukose-Reagens. Dieses dunkelt durch Autoxydation geringfügig nach, so daß die Lichtabsorption gegen einen Reagentien-Leerwert gemessen werden muß, und liefert bei längerem Stehen etwas niedrigere Extinktionen, weshalb die Messung gegen einen Glukose-Standard-Wert notwendig ist.

Nach Entnahme von 0,1 ml Venenblut aus dem Ohr läppchen mit der üblichen Blutzuckerpipette wurde die Blutprobe zur Enteiweißung in ein Zentrifugenglas mit 1,00 ml auf 3,3 % verdünnter Perchlorsäure einpipettiert und das Gemisch ca. 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Von dem in ein trockenes Reagensglas dekantierten klaren Überstand wurden 0,2 ml zum Test eingesetzt.

Bestimmungsansatz.

In je ein Reagensglas wurden nacheinander einpipettiert :

Reagentien-Leerwert

5,0 ml Glukose-Reagens, 0,2 ml Aqua bidest.

Glukose-Standard-Wert

5,0 ml Glukose-Reagens, 0,2 ml Glukose-
Standard-Lösung

Probe

5,0 ml Glukose-Reagens, 0,2 ml Überstand
nach Enteiweißung.

Nach einer Inkubationszeit von etwa 35 Minuten bei 20-22°C, während der sich in der zuvor beschriebenen Weise enzymatisch die Umwandlung des o-Dianisidins in den rotbraunen Farbstoff D vollzog, erfolgte die Messung der Extinktionsdifferenz ΔE zunächst zwischen Glukose-Standard-Wert und Reagentien-Leerwert und dann zwischen Probe und Reagentien-Leerwert in 10 mm-Küvetten bei 436 m μ .

Berechnung.

Um den Glukose-Gehalt pro ml Blut zu erhalten, bezieht man die Messung auf die Extinktion der Glukose-Standard-Lösung.

Der Glukose-Standard-Wert enthält pro Reaktionsansatz 18,2 gamma Glukose, was 1 mg/ml Blut entspricht. Es ist also

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} = \text{mg/ml Blut} \quad \text{oder}$$

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \cdot 100 = \text{mg \% Glukose im Blut.}$$

C. Versuchsergebnisse

1). Das Verhalten der Blutglukosewerte nach intravenöser Tolbutamid-Belastung bei den einzelnen Erkrankungsgruppen

Zunächst erfolgte die Umrechnung der für jede Versuchsperson in mg % ermittelten Blutglukosewerte in Prozentwerte, wobei der Ausgangs- oder Nüchtern-Wert $N = 100 \%$ gesetzt wurde. Alle innerhalb einer Erkrankungsgruppe erhaltenen Prozentwerte wurden sodann nach Zeiten geordnet in einer Mittelwertkurve mit Standardabweichungen zusammengefaßt.

Der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$ einer Stichprobe ist definiert als der Quotient aus der Summe aller Einzelwerte $S(x)$ der Stichprobe, dividiert durch deren Gesamtzahl N :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \cdot S(x)$$

Die Standardabweichung σ ist die Quadratwurzel der Streuung σ^2 :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot S(x - \bar{x})^2} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot S(x^2) - \bar{x} \cdot S(x)}$$

(Die Streuung σ^2 einer Stichprobe ist definiert als der Quotient aus der Summe aller ins Quadrat erhobenen Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert, dividiert durch die um 1 verminderte Gesamtzahl der Einzelwerte)

Um jede normale Variation mit hochprozentiger Sicherheit zu erfassen, wurden alle Mittel-

werte mit $\pm$ doppelter Standardabweichung dargestellt.

a) Posthepatitische Leberzirrhose

Die Blutglukose-Bestimmungen wurden bei N = 24 Patienten durchgeführt. Den Verlauf der Mittelwertkurven mit Standardabweichungen zeigt Abb. 2.

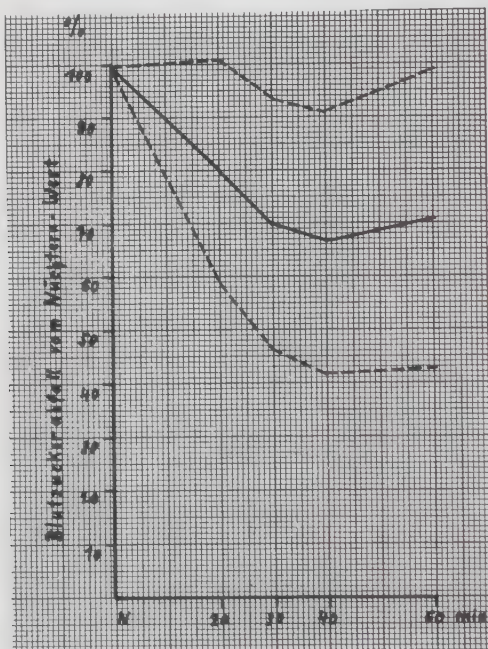


Abb. 2. Posthepatitische Leberzirrhose (N=24). Mittelwertkurve mit Standardabweichungen.

Dabei war nach 20 Minuten der Blutzucker-Mittelwert $\bar{x}$ auf 80,2 % des Ausgangswertes abgefallen. Für diesen Mittelwert betrug die

doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 21,0\%$.

Nach 30 Minuten war ein weiteres Absinken des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 69,5 % des Ausgangswertes zu verzeichnen. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 23,6\%$.

Nach 40 Minuten ließ sich nochmals ein geringer Abfall des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 66,8 % des Ausgangswertes registrieren. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 24,6\%$.

Nach 60 Minuten war der Blutzucker-Mittelwert $\bar{x}$ dagegen auf 71,1 % des Ausgangswertes angestiegen. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 27,8\%$.

Alle innerhalb der Erkrankungsgruppe ermittelten Einzelwerte sind als mg %- und %-Werte im Anhang angeführt.

b) Chronische Hepatitis

Die Blutglukose-Bestimmungen wurden bei N = 18 Patienten durchgeführt. Den Verlauf der Mittelwertkurven mit Standardabweichungen zeigt Abb. 3.

Dabei war nach 20 Minuten ein Abfall des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 79,6 % des Ausgangswertes festzustellen. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 17,4\%$.

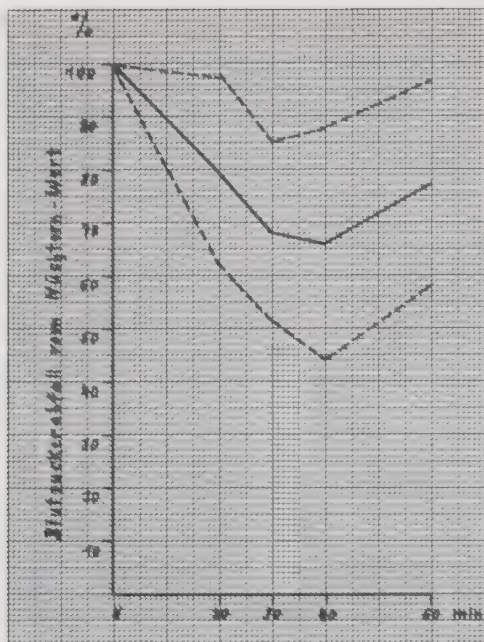


Abb. 3. Chronische Hepatitis (N = 18).
Mittelwertkurve mit Standardabweichungen.

Nach 30 Minuten zeigte sich ein weiteres Absinken des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 67,9 % des Ausgangswertes. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 16,4 \%$.

Nach 40 Minuten war wiederum eine leichte Senkung des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 66,3 % des Ausgangswertes zu erkennen. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 21,4 \%$.

Nach 60 Minuten konnte wieder ein Anstieg des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 77,6 % des Aus-

gangswertes beobachtet werden. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2\sigma = \pm 19,4\%$.

Alle innerhalb der Erkrankungsgruppe ermittelten Einzelwerte sind als mg %- und %-Werte im Anhang angeführt.

c) Steatosis hepatis (Fettleber)

Die Blutglukose-Bestimmungen wurden bei N = 25 Patienten durchgeführt. Den Verlauf der Mittelwertkurven mit Standardabweichungen zeigt Abb. 4.

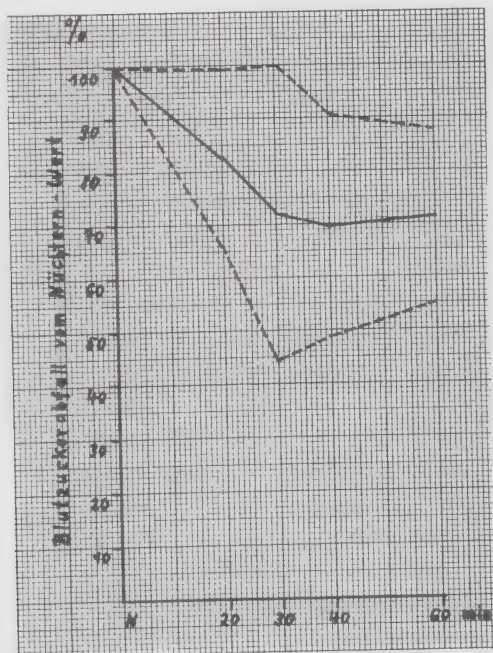


Abb. 4. Steatosis hepatis (Fettleber) (N = 25)
Mittelwertkurve mit Standardabweichungen.

Dabei war nach 20 Minuten der Blutzucker-Mittelwert $\bar{x}$ auf 82,8 % des Ausgangswertes abgesunken. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 16,4 \%$.

Nach 30 Minuten ließ sich ein weiterer Abfall des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 72,1 % des Ausgangswertes ermitteln. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 27,8 \%$.

Nach 40 Minuten konnte erneut ein Absinken des Blutzucker-Mittelwertes $\bar{x}$ auf 69,6 % des Ausgangswertes nachgewiesen werden. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 20,8 \%$.

Nach 60 Minuten war jedoch der Blutzucker-Mittelwert $\bar{x}$ auf 71,5 % des Ausgangswertes leicht angestiegen. Für diesen Mittelwert betrug die doppelte Standardabweichung $2 \hat{\sigma} = \pm 16,4 \%$.

Alle innerhalb der Erkrankungsgruppe ermittelten Einzelwerte sind auch hier wieder als mg %- und %-Werte im Anhang angeführt.

2). Auswertung der Versuchsergebnisse

a) Mathematisch-statistische Auswertung nach dem Verfahren der Varianzanalyse

Es sollte geprüft werden, ob im Verlauf der Kurven der drei Erkrankungsgruppen ein Niveau-Unterschied besteht und ob der Kurvenverlauf als parallel anzusehen ist.

Angewandt wurde ein von KOLLER (377) angegebenes Verfahren zur Beurteilung von Zeitreihen, das auf der Varianzanalyse beruht.

Diese erlaubt die zusammenfassende Beurteilung einer Untersuchungsreihe, deren Meßwerte von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Geprüft wird, ob die Mittelwerte der einzelnen Einflußfaktoren gesicherte Unterschiede aufweisen.

Der Untersuchung liegt folgende Modellgleichung zugrunde :

$$f_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \gamma_k + \varepsilon_{ijk}$$

Diese Modellgleichung besagt, daß der individuelle Meßwert f_{ijk} gegeben ist durch den Gesamtmittelwert μ , einen durch die Wirksamkeit des Tolbutamid gegebenen Zeitfaktor α_i , eine individuelle Konstante $\beta_{j(i)}$, d.h. den konstitutionell bedingten Faktor der Versuchsperson, einen durch die Erkrankungsgruppe gegebenen Faktor γ_k und den sog. Versuchsfehler ε_{ijk} , d.h. einen Restwert, dessen Größe durch Bestimmungsfehler und andere nicht abzugren-

zende Einflüsse gegeben ist. Die Modellgleichung geht davon aus, daß die Einzelkurven parallel verlaufen. Ist dies nicht der Fall, d.h. überschneiden sich die Kurven der einzelnen Erkrankungsgruppen, müßte zusätzlich eine Wechselwirkung zwischen Gruppe und dem Zeitfaktor δ_{ik} angenommen werden. Die entsprechende Modellgleichung lautet dann :

$$f_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{j(i)} + \gamma_k + \delta_{ik} + \epsilon_{ijk}$$

Durch die Varianzanalyse wird geprüft, ob die einzelnen Einflußfaktoren existieren. Sind die Unterschiede zwischen den Mittelwerten eines Einflußfaktors nicht größer als nach der jeweiligen Prüfgröße zu erwarten, kann angenommen werden, daß eine Beeinflussung durch diesen Faktor nicht erfolgt. In einem solchen Falle lautet die Bezeichnung "zwischen den Mittelwerten dieses Faktors lassen sich keine Unterschiede nachweisen".

Auswertung.

Zunächst wird in einer doppelten Varianzanalyse das Gesamtabweichungsquadrat jeder Erkrankungsgruppe zerlegt in die durch die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen und den Zeiten bedingten Summen der Abweichungsquadrate (SAQ). Aus der SAQ erhält man durch Division durch die entsprechende Zahl der Freiheitsgrade f (= Anzahl der Gruppen innerhalb eines Faktors - 1) das mittlere Abweichungsquadrat (MAQ). Bestehen zwischen den

Gruppenmittelwerten keine Unterschiede, dann darf der Quotient $F = \frac{MAQ_{\text{Erkrankungsgruppe}}}{MAQ_{\text{Restvarianz}}}$ nur in dem durch die F-Verteilung gegebenen Bereich schwanken. Ist der Quotient F größer als der durch die F-Verteilung mit den entsprechenden Freiheitsgraden in Zähler und Nenner gegebene Wert für die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$, kann der Unterschied zwischen den Mittelwerten als gesichert angesehen werden.

Die doppelte Varianzanalyse lautet für die Gruppe Leberzirrhose :

Varianz	SAQ	f	MAQ	F	P
zwischen den Zeiten	7.228,8	4	1.807,2	54,3	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 3,6$)
zwischen den Versuchspersonen	9.461,6	17	556,6	16,7	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 2,3$)
Restvarianz	2.266,8	68	33,3		
Gesamtvarianz	18.957,2	89			

Die doppelte Varianzanalyse lautet für die Gruppe chronische Hepatitis :

Varianz	SAQ	f	MAQ	F	P
zwischen den Zeiten	8.083,9	4	2.020,97	54,44	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 3,6$)
zwischen den Versuchspersonen	8.620,1	17	507,06	13,66	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 2,3$)
Restvarianz	2.524,5	68	37,12		
Gesamtvarianz	19.228,5	89			

Die doppelte Varianzanalyse lautet für die Gruppe Fettleber :

Varianz	SAQ	f	MAQ	F	P
zwischen den Zeiten	7.695,7	4	1.923,9	67,5	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 3,6$)
zwischen den Versuchspersonen	24.731,3	17	1.454,8	51,0	$P < 0,001$ ($F_{0,01} = 2,3$)
Restvarianz	1.941,1	68	28,5		
Gesamtvarianz	34.368,1	89			

Aus rechnerischen Gründen waren - entsprechend der Anzahl der Fälle von chronischer Hepatitis - jeweils nur die Werte der ersten 18 Einzelfälle zur Auswertung herangezogen worden.

Ergebnis.

Neben einer gesicherten Differenz zwischen den Zeiten besteht ein Niveau-Unterschied im Verlauf der Einzelkurven der drei Erkrankungsgruppen, d.h. ein Unterschied zwischen den Versuchspersonen. Bei der Gruppe Fettleber schwanken die Mittelwerte wegen des größeren MAQ stärker, so daß sie inhomogener als die beiden anderen Gruppen ist.

Zusammenfassende Auswertung.

1. Als Gesamtaussage interessiert, ob zwischen den Erkrankungsgruppen Unterschiede bestehen, die größer sind, als nach den Unterschieden zwischen den Versuchspersonen zu erwarten ist. Als F-Test ist deshalb zu prüfen, ob das MAQ der Erkrankungsgruppen größer ist als das MAQ der Versuchspersonen dieser Gruppen. Die Gesamtsumme der Abweichungsquadrate aller Erkrankungsgruppen wird deshalb in folgender

Weise zerlegt :

Varianz	SAQ	f	MAQ	
1. zwischen den Mittelwerten der Zeiten	22.563,3	4	5.640,83	
2. zwischen den Versuchspersonen	50.284,9			
davon :				
zwischen den Erkrankungsgruppen	7.471,9	2	3.736,0	
zwischen den Vp. Leberzirrhose	9.461,6	17	556,6	} 839,4
zwischen den Vp. chron.Hepatitis	8.620,1	17	507,06	
zwischen den Vp. Fettleber	24.731,3	17	1.454,8	
3. Restvarianz	7.177,3			
davon :				
Wechselwirkung Zeiten-Erkrankungsgruppen	444,9	8	55,61	
Gruppe Leberzirrhose	2.266,8	68		} 33,0
Gruppe chron. Hepatitis	2.524,5	68		
Gruppe Fettleber	1.941,1	68		
	<u>80.025,5</u>			

$$F = \frac{\text{MAQ Erkrankungsgruppen}}{\text{MAQ Versuchspersonen}} = \frac{3.736,0}{839,4} = 4,45 \quad (P = 0,02)$$

Ergebnis I.

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Erkrankungsgruppen kann daher als stark auffällig angesehen werden.

Die SAQ der Erkrankungsgruppen kann nun weiter zerlegt werden in sog. orthogonale Vergleiche,

wodurch zu prüfen ist, welche Gruppen-Mittelwerte sich im einzelnen unterscheiden :

Gruppenvergleich	f	MAQ	F
Leberzirrhose - chron. Hepatitis	1	20,00	0,0
	1	7.451,92	8,8 (P < 0,01)
Summe	2	7.471,92	= SAQ
Chron. Hepatitis - Fettleber	1	5.928,27	7,1 (P = 0,01)
	1	1.543,64	
Summe	2	7.471,91	= SAQ
Leberzirrhose - Fettleber	1	5.259,61	6,2 (P = 0,02)
	1	2.212,31	
Summe	2	7.471,92	= SAQ
Restvarianz	51	839,4	

Ergebnis II.

1. Die Mittelwert-Differenz der Gruppen Leberzirrhose - chronische Hepatitis ist gegenüber der Gruppe Fettleber deutlich gesichert ($P < 0,01$).
2. Die Mittelwert-Differenz der Gruppen chronische Hepatitis - Fettleber ist gesichert ($P = 0,01$).
3. Die Mittelwert-Differenz der Gruppen Leberzirrhose - Fettleber ist stark auffällig ($P = 0,02$).
2. Als Gesamtaussage interessiert als zweites, ob der Verlauf der Kurven der drei Erkrankungsgruppen als parallel anzusehen ist. Als F-Test

zu betrachten ist der Quotient $\text{MAQ}_{\text{Wechselwirkung Zeiten-Erkrankungsgruppen}} / \text{MAQ}_{\text{zusammengefaßte Restvarianzen}}$:

$$F = \frac{\text{MAQ Ww.Z.-E.}}{\text{MAQ z.Rv.}} = \frac{55,61}{33,0} = 1,68$$

Der berechnete F-Wert ist mithin kleiner als der Wert für $F_{0,05}(8,204) = 2,2$.

Ergebnis III.

Der Verlauf der Kurven der drei Erkrankungsgruppen ist als parallel anzusehen.

Endergebnis der statistischen Auswertung.
Zwischen den drei Erkrankungsgruppen besteht ein statistisch stark auffälliger Unterschied. Dabei weist die Gruppe Fettleber gegenüber den beiden anderen Gruppen einen statistisch deutlich gesicherten Unterschied auf. Im Durchschnitt verlaufen die Kurven der Gruppe Fettleber auf höherem Niveau, jedoch parallel zu den Kurven der beiden anderen Gruppen.

b) Auswertung nach optisch-vergleichenden Kriterien

Die weitere Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte durch Beurteilung aller Einzelkurven der drei Erkrankungsgruppen durch drei unbeteiligte und unbeeinflusste Sachkundige. Diese hatten die Aufgabe, ihren optischen Eindruck von der Verlaufsform jeder Einzelkurve im

Vergleich zu der einer Normalkurve in dem Urteil "pathologisch" oder "indifferent" oder "normal" zusammenzufassen.

Das Ergebnis der Beurteilung veranschaulicht folgende Tabelle :

<u>Beurteiler A</u>	Leberzirrhose	chron. Hepatitis	Fettleber
pathologisch	62,5 %	36,1 %	76,0 %
indifferent	22,9 %	41,7 %	22,0 %
normal	14,6 %	22,2 %	2,0 %
<u>Beurteiler B</u>			
pathologisch	50,0 %	27,8 %	56,0 %
indifferent	18,8 %	19,4 %	12,0 %
normal	31,2 %	52,8 %	32,0 %
<u>Beurteiler C</u>			
pathologisch	56,2 %	30,5 %	62,0 %
indifferent	29,2 %	52,8 %	34,0 %
normal	14,6 %	16,7 %	4,0 %
<u>Mittelwert</u>			
pathologisch	56,3 %	31,5 %	64,7 %
indifferent	23,6 %	37,9 %	22,7 %
normal	20,1 %	30,6 %	12,6 %

Der Tabelle ist mithin zu entnehmen, daß die Gruppe Fettleber mit 64,7 % den höchsten Prozentsatz an pathologischen Kurvenverläufen aufzuweisen hat, gefolgt von der Gruppe Leberzirrhose mit 56,3 % und der Gruppe chronische Hepatitis mit 31,5 %. Der höchste Prozentsatz an normalen Kurvenverläufen war dagegen bei der Gruppe chronische Hepatitis mit 30,6 % zu

verzeichnen, gefolgt von der Gruppe Leberzirrhose mit 20,1 % und der Gruppe Fettleber mit 12,6 %.

Da das Urteil "pathologisch" naturgemäß keine Aussage darüber geben kann, ob die diagnostizierte Glukosetoleranzstörung hepatogen oder diabetisch bedingt ist, haben wir in den Abb. 5.-7. die Einzelkurven jeder Erkrankungsgruppe als Kurvenschar zusammengefaßt dargestellt.

Dabei ist unschwer zu erkennen, daß im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen die Kurven der Gruppe Fettleber bei überwiegend normalem Nüchternblutzuckerspiegel größtenteils einen diabetischen, d.h. stetig langsam abfallenden Verlauf nehmen.

Bei der Gruppe chronische Hepatitis scheint die Rückkehr der Kurven zu ihren Ausgangswerten im allgemeinen rascher zu erfolgen als bei der Gruppe Leberzirrhose, wie aus dem steileren Anstieg nach den 30- bzw. 40-Minuten-Werten hervorgeht, während sich über eine Differenz im Kurvenabfall keine näheren Aussagen machen lassen.

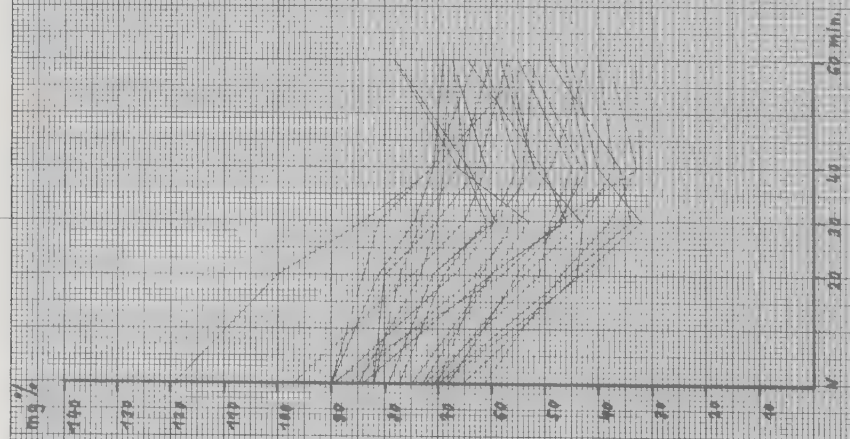


Abb. 5. Blutzuckerkurven nach i.-v. Gabe von Toluamid bei Leberzirrhose (N=24).

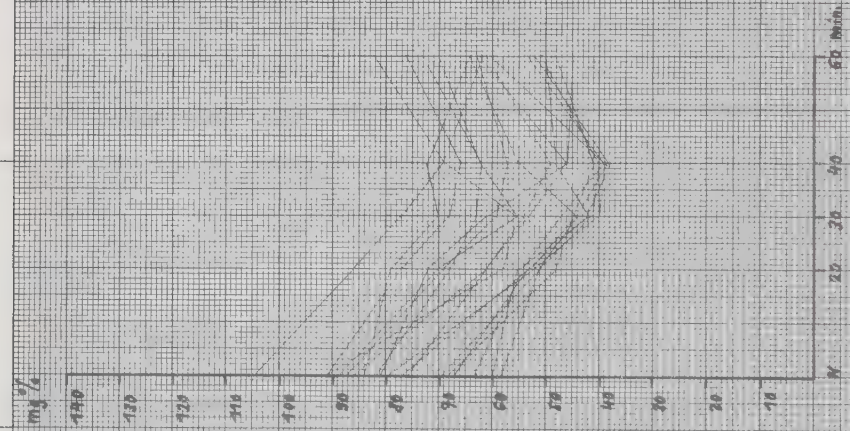


Abb. 6. Blutzuckerkurven nach i.-v. Gabe von Toluamid bei chron. Hepatitis (N=18).

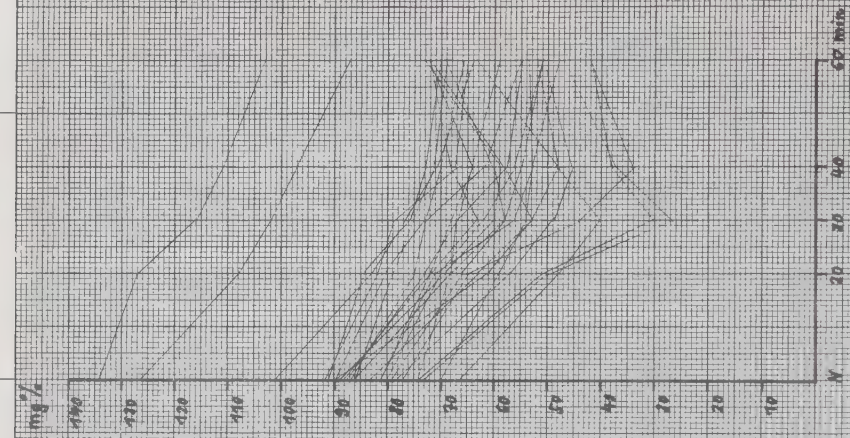


Abb. 7. Blutzuckerkurven nach i.-v. Gabe von Toluamid bei Fettleber (N=25).

VII. Diskussion der Ergebnisse

Überblickt man die Versuchsergebnisse, wie sie aus den Mittelwertkurven (Abb. 2.-4.) hervorgehen, so fällt bei den Gruppen Leberzirrhose und chronische Hepatitis zunächst ein etwas steilerer Abfall der Blutglukose bis zum 40 Minuten-Wert gegenüber der Gruppe Fettleber auf. Nach 40 Minuten beträgt die Differenz zum Ausgangswert bei der Zirrhose-Gruppe schon 33,2 %, bei der Hepatitis-Gruppe 33,7 %, dagegen bei der Fettleber-Gruppe erst 30,4 %.

Sodann ist auffallend, daß der Wiederanstieg des Blutzuckers zum 60 Minuten-Wert bei der Gruppe Fettleber im Vergleich mit den beiden anderen Kollektiven deutlich langsamer einsetzt. Die Differenz zwischen 40- und 60 Minuten-Wert beträgt bei der Zirrhose-Gruppe 4,3 %, bei der Hepatitis-Gruppe sogar 11,3 %, bei der Fettleber-Gruppe indessen nur 1,9 %. Diese Unterschiede lassen sich statistisch jedoch nicht sichern.

Während der initiale Blutzuckerabfall bei den Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis im wesentlichen dem von Stoffwechselgesunden entspricht, ist der Anstieg namentlich bei Zirrhotikern im Vergleich zu Gesunden jedoch verzögert. Mit CREUTZFELDT (368-369) sehen wir in dieser Reaktionsweise eine hepatogen bedingte Verminderung der Glukosetole-

ranz, wie sie bei schweren Leberparenchym-
erkrankungen zusammen mit einer Schädigung
des Pankreas sowie einer Herabsetzung der
Insulinempfindlichkeit beobachtet wird. Sie
ist bei der Gruppe chronische Hepatitis offen-
bar geringeren Grades als bei der Gruppe
Leberzirrhose.

Demgegenüber zeigt das Kollektiv der Leber-
Steatosen mit seinem flacheren Abfall und nur
unbedeutenden Anstieg der Mittelwertkurve
eine deutliche Tendenz zum latent-diabeti-
schen Stoffwechselverhalten entsprechend den
Kriterien von PFEFFER und Mitarb. (62) sowie
von MADISON und UNGER (65-66). Diese wird beson-
ders augenfällig bei der synoptischen Betrach-
tung der Kurvenscharen (Abb. 5.-7.).

In Übereinstimmung damit steht das Resultat
der optisch-vergleichenden Auswertung der
Einzelkurven. Da es hierbei naturgemäß Schwier-
igkeiten bereitet, eine Verzögerung des Blut-
zuckeranstiegs im Sinne einer hepatisch be-
dingten Glukosetoleranzstörung mit Sicherheit
zu objektivieren, sollte das Urteil "patholo-
gisch" in erster Linie bei Anhalt für das
Bestehen eines latenten Diabetes abgegeben
werden. Wiederum ist nun der Anteil der Kran-
ken, die sich in einer derartigen Stoffwech-
sellage befinden, bei der Gruppe der Leber-
Steatosen am größten. Er ist bei den Zirrho-
tikern abermals deutlich und bei den Patienten

mit chronischer Hepatitis mit weitem Abstand geringer. Allerdings offenbart die relativ hohe Quote von indifferenten Beurteilungen den Nachteil solcher subjektiver Auswertungsmethoden.

Durch das mathematisch-statistische Verfahren der Varianzanalyse werden diese Auswertungsergebnisse insoweit bestätigt, als sich zwischen den Gruppen Leberzirrhose und chronische Hepatitis einerseits und der Gruppe Fettleber andererseits eine deutlich gesicherte Mittelwert-Differenz nachweisen läßt, in der sich auch hier die Hepatitis-Gruppe stärker als die Zirrhose-Gruppe von der Fettleber-Gruppe unterscheidet. Da aber nach der Varianzanalyse der Kurvenverlauf aller drei Erkrankungskollektive als parallel anzusehen ist, kann allein daraus für die Fälle mit Steatosis hepatis nicht ohne weiteres das Vorliegen einer latent-diabetischen Stoffwechselsituation abgeleitet werden. Indessen ist dieses auf Grund der optisch-vergleichenden Auswertung wie des signifikanten Unterschiedes zwischen der Fettleber-Gruppe und den beiden anderen Gruppen zu erwarten. Die Varianzanalyse versucht nicht, die Gruppen optimal zu trennen. Es wird lediglich geprüft, ob die Nullhypothese "Die Kurven verlaufen parallel" abgelehnt werden muß. Eine Annahme der Nullhypothese schließt nicht aus, daß empfindlichere Verfahren eine Differenzierung des Kurvenverlaufs gestatten.

In der Tat sind in jüngster Zeit Verfahren zur Auswertung der Tolbutamidtestkurve entwickelt worden, welche die Bedingungen für einen indirekten Validitätsnachweis, d.h. den vorläufigen Nachweis einer statistisch gesicherten Beziehung zwischen dem zu erkennenden Sachverhalt und dem erhaltenen Testergebnis, weitgehend erfüllen. Sie verwerten mehr Informationen als die bisher üblichen Methoden und erlauben die zweifelsfreie Zuordnung eines Falles zu der richtigen Gruppe. So konnten KNICK und Mitarb. (378) bei Anwendung des sog. T_3 -Verfahrens nach LANGE (379), welches das Trennkriterium auf graphischem Wege ermittelt, nachweisen, daß bei den Fällen mit pathologischen T_3 -Werten des Tolbutamidtests im Sinne eines latenten Diabetes gehäuft Adipöse sowie massive Fettleberbefunde vorkommen.

Unter Nutzung aller aus den Tolbutamidtestkurven der Fettleber-Gruppe zu gewinnenden Informationen lassen sich hingegen die Ergebnisse der Varianzanalyse lediglich dahingehend interpretieren, daß beim Kollektiv der Lebersteatosen ein Stoffwechselverhalten vorliegt, welches durch seine Tendenz zu einer latent-diabetischen Störung gekennzeichnet ist. Auf die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen, eine Diabetes-Prophylaxe durch straffe diätetische Einstellung und zusätzliche, langfristige Tolbutamidsubstitution durchzuführen, wurde bereits oben hingewiesen.

VIII. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird zunächst eine Darstellung der derzeitigen Kenntnisse vom Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika aus der Sulfonylharnstoffreihe gegeben und dabei über Effekte auf das in- und exkretorische Pankreas sowie auf den Leberstoffwechsel berichtet. Nach Erörterung der Frage der Lebertoxizität von Sulfonylharnstoffen wird sodann untersucht, ob sich aus deren Anwendung bei tierexperimentellen Leberschäden und Leberparenchymerkrankungen des Menschen Konsequenzen für eine therapeutische Beeinflussung von Leberleiden mit Sulfonylharnstoffderivaten ergeben, und schließlich auf die Position dieser Stoffklasse in der Diagnostik und Differenzierung von Kohlenhydratstoffwechselstörungen eingegangen. Dazu wird im zweiten Teil der Arbeit auf Grund eigener Stoffwechselstudien Stellung genommen. Bei insgesamt 67 Patienten mit bioptisch verifizierter posthepatitischer Leberzirrhose, chronischer Hepatitis und Steatosis hepatis wurde - entsprechend dem Vorgehen von UNGER und MADISON (65-66) - das Verhalten der Blutglukosewerte nach einmaliger intravenöser Belastung mit Tolbutamid (Artosin[®] der C.F. Boehringer & Soehne GmbH., Mannheim; Rastinon[®] der Farbwerke Hoechst AG.) beobachtet.

Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte sowohl mathematisch-statistisch nach dem Verfahren der Varianzanalyse als auch nach optisch-vergleichenden Kriterien.

Es ergibt sich eine statistisch deutlich gesicherte Mittelwert-Differenz zwischen den Kollektiven der posthepatitischen Leberzirrhosen und chronischen Hepatitiden einerseits und dem Kollektiv der Leber-Steatosen andererseits. Dabei unterscheidet sich die Hepatitis-Gruppe stärker als die Zirrhose-Gruppe von der Gruppe Fettleber.

Diese Ergebnisse werden unter gleichzeitiger Berücksichtigung der optisch-vergleichenden Auswertung wie folgt interpretiert :

1. Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose und chronischer Hepatitis weisen eine hepatogen bedingte Störung der Glukosetoleranz auf, die bei der Hepatitis-Gruppe geringeren Grades ist als bei der Zirrhose-Gruppe.
2. Bei Fettleberkranken besteht die Tendenz zu einem latent-diabetischen Verhalten ihres Kohlenhydratstoffwechsels. Die therapeutische Konsequenz ist daher neben Diät die Substitution von Tolbutamid.

Anhang

Tabelle I.

Einzelwerte der Erkrankungsgruppe posthepatit. Leberzirrhose.

Nr.	N		20 min.		30 min.		40 min.		60 min.	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	97	100	75	77	65	67	61	63	67	70
2	72	100	51	71	49	68	45	63	55	76
3	86	100	63	73	55	64	49	57	42	49
4	70	100	46	66	34	49	36	51	49	70
5	61	100	47	77	38	62	33	54	38	62
6	65	100	44	68	43	66	52	80	57	88
7	82	100	80	98	70	85	62	76	57	70
8	69	100	43	62	32	46	40	58	45	65
9	79	100	71	90	59	75	52	66	58	73
10	71	100	54	76	43	61	37	52	40	56
11	89	100	67	75	59	66	64	72	78	88
12	77	100	69	90	61	79	65	84	67	87
13	85	100	73	86	70	82	69	81	68	80
14	68	100	55	81	47	69	43	63	53	78
15	79	100	71	90	60	76	55	70	61	77
16	90	100	81	90	74	82	71	79	63	70
17	70	100	62	89	56	80	54	77	52	74
18	84	100	60	71	53	63	66	79	78	93
19	90	100	58	63	48	53	32	36	33	37
20	119	100	100	84	84	71	70	59	53	45
21	90	100	84	93	81	90	71	79	69	77
22	75	100	60	80	46	61	50	67	64	85
23	82	100	77	94	73	89	66	80	60	73
24	73	100	60	82	47	64	42	58	46	63

Tabelle II.

Einzelwerte der Erkrankungsgruppe chronische Hepatitis.

Nr.	N		20 min.		30 min.		40 min.		60 min.	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	84	100	79	94	70	83	72	86	64	76
2	89	100	70	79	55	62	62	70	70	79
3	87	100	69	80	59	68	57	66	63	72
4	104	100	86	83	77	74	69	66	62	60
5	80	100	52	65	40	50	39	49	60	75
6	67	100	53	79	42	63	38	57	52	78
7	58	100	51	88	41	71	40	69	51	88
8	76	100	61	80	54	71	49	64	61	80
9	70	100	51	73	44	63	55	79	64	91
10	82	100	68	83	63	77	62	76	73	89
11	91	100	58	64	55	60	69	76	82	90
12	91	100	77	85	68	75	66	73	76	84
13	63	100	54	86	47	75	39	62	53	84
14	81	100	72	89	61	75	46	57	45	56
15	60	100	55	92	42	70	48	80	50	83
16	68	100	48	71	45	66	41	60	48	71
17	77	100	53	70	44	57	38	50	52	68
18	86	100	61	71	53	62	46	53	62	72

Tabelle III.

Einzelwerte der Erkrankungsgruppe Steatosis hepatis (Fettleber).

Nr.	N		20 min.		30 min.		40 min.		60 min.	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	92	100	82	90	79	86	67	73	65	71
2	101	100	83	82	77	76	71	70	64	63
3	80	100	70	88	62	78	56	70	51	64
4	83	100	63	76	53	64	48	58	63	76
5	126	100	108	86	102	81	97	77	87	69
6	134	100	127	95	116	87	111	83	103	77
7	81	100	72	89	68	84	64	79	59	73
8	70	100	59	84	54	77	53	76	48	69
9	74	100	51	69	30	41	38	51	42	57
10	79	100	66	84	58	73	55	70	51	65
11	66	100	48	73	40	61	48	73	52	79
12	90	100	80	89	73	81	70	78	66	73
13	91	100	84	92	76	84	73	80	70	77
14	86	100	68	79	58	67	60	70	69	80
15	90	100	61	68	53	59	58	64	72	80
16	87	100	73	84	67	77	64	74	72	83
17	89	100	69	78	60	67	59	66	73	82
18	86	100	79	92	75	87	72	84	69	80
19	73	100	50	68	27	37	37	51	47	64
20	77	100	65	84	44	57	34	44	42	55
21	81	100	71	88	56	69	53	65	54	67
22	87	100	75	86	73	84	62	71	55	63
23	88	100	72	82	63	72	68	77	72	82
24	78	100	57	73	49	63	45	58	51	65
25	74	100	68	92	67	91	58	78	55	74

IX. Literaturverzeichnis

- (1) HAACK, E. : Sulfanilyl- und Sulfonylcarbaminsäure-Derivate und ihre blutzuckersenkende Wirkung. Arzneimittelforsch. 8, 444-448 (1958).
- (2) ACHELIS, J.D.
HARDEBECK, K. : Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. Dtsch. med. Wschr. 1955, 1452-1455.
- (3) FRANKE, H.
FUCHS, J. : Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 1955, 1449-1452.
- (4) BERTRAM, F.
BENDTFELDT, E.
OTTO, H. : Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55). Dtsch. med. Wschr. 1955, 1455-1460.
- (5) EHRHARDT, G. : Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Naturwissenschaften 43, 93 (1956).
- (6) FRANK, E.
NOTHMANN, M.
WAGNER, A. : Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus. Klin. Wschr. 1926, 2100-2107.
- (7) SLOTTA, K.H.
TSCHESCHE, R. : Über Biguanide. II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide. Ber. dtsh. chem. Gesellsch. 62 B, 1398-1405 (1929).
- (8) JANBON, M.
CHAPTAL, J.
VEDEL, A.
SCHAAP, J. : Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamido-thiodiazol (le V.K. 57 ou 2254 R.P.). Communications. Soc. Sci. méd. biol. Montpellier 1942, 222-250; Montpellier méd. 1942, 441.
- (9) LOUBATIÈRES, A. : Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémisante des amino-benzène-sulfamido-alkylthiodiazols. C.R. Soc. Biol. (Paris) 138, 830 (1944).
- (10) LOUBATIÈRES, A. : Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémisants. Arch. int. Physiol. 54, 174-177 (1946).
- (11) COX, R.W.
HENLEY, E.D.
WILLIAMS, R.H. : Sulfonylureas and diabetes mellitus. II. Preliminary studies of the mechanism of action. Diabetes 5, 366-371 (1956).
- (12) HOUSSAY, B.A.
PENHOS, J.C. : Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals. Metabolism 5, 727-732 (1956).

- (13) HOUSSAY, B.A.
MIGLIORINI, R.H. : Renforcement de l'action de l'insuline par les sulfamides hypoglycémisants. C.R. Soc. Biol. (Paris) 150, 1620-1621 (1956).
- (14) FRITZ, I.B.
MORTON, J.V.
WEINSTEIN, M.
LEVINE, R. : Studies on the mechanism of action of the sulfonyleureas. Metabolism 5, 744-748 (1956).
- (15) FRITZ, I.B.
WEINSTEIN, M.
MORTON, J.V.
LEVINE, R. : The effects of carbutamide (BZ 55) on blood sugar levels of depancreatized dogs given insulin. Endocrinology 60, 76-79 (1957).
- (16) SCHAMBYE, P. : On the action of BZ 55 and D 860 in pancreatectomized dogs. Diabetes 6, 146-150 (1957).
- (17) SCHAMBYE, P. : Etude physiologique et toxicologique de quelques substances hypoglycémisantes sur chiens normaux et dépancréatés. Ann. Endocr. (Paris) 18, 174-183 (1957).
- (18) CAREN, R.
CORBO, L. : The potentiation of exogenous insulin by tolbutamide in depancreatized dogs. J. clin. Invest. 36, 1546-1550 (1957).
- (19) ROOT, M.A. : Pharmacology of carbutamide (p-aminophenylsulfonylbutylcarbamide). J. Pharmacol. 119, 468-478 (1957).
- (20) TISZAI, A.
SZÜCS, S. : Akute Wirkung von BZ 55 auf den Blutzucker, Kalium- und anorganischen Phosphorspiegel des Serums an pankreatektomisierten Hunden. Z. ges. inn. Med. 13, 314-316 (1958).
- (21) GORDON, M.F.
BUSE, J.F.
LUKENS, F.D.W. : Hypoglycemic sulfonyleureas in various types of experimental diabetes. Diabetes 6, 7-12 (1957).
- (22) BÄNDER, A.
SCHOLZ, J. : Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 889-891.
- (23) MOHNIKE, G.
BIBERGEIL, H.
CZYZYK, A. : Blutzucker, Plasma-Amino-Stickstoff, sowie Phosphor und Kalium im Serum von gesunden und diabetischen Hunden unter akuten Belastungen mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1579-1580.
- (24) RODRIGUEZ-MIÑÓN, J.L.
DE OYA, J.C. : Sobre el mecanismo de acción de los derivados sulfamidicos hipoglucemicos. Rev. clin. esp. 66, 303-305 (1957).

- (25) MOHNIKE, G. : Die Beeinflussung des Blutzuckers durch N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid und Insulin beim Meta-Alloxan-Diabetes des Kaninchens. Arzneimittel-Forsch. 6, 388-389 (1956).
- (26) CZYZYK, A. : Der Einfluß von BZ 55 auf den Verlauf des Alloxandiabetes bei Kaninchen und auf den Glukagongehalt des Hundepankreas. Arzneimittel-Forsch. 6, 700-701 (1956).
- (27) KRACHT, J.
RAUSCH-STROOMANN, J.G. : Das Inselzellsystem unter N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid. Naturwissenschaften 43, 180 (1956).
- (28) STEWART, G.A. : Effets du BZ 55 et du D 860 sur des animaux de laboratoire normaux ou rendus diabétiques par l'administration d'alloxane. Ann. Endocr. (Paris) 18, 230-245 (1957).
- (29) v. HOLT, C.
KRACHT, J.
KRÖNER, B.
v. HOLT, L. : Wirkung von N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf Kohlenhydratstoffwechsel und endokrines System. Schweiz. med. Wschr. 86, 1123-(1956).
- (30) MIRSKY, I.A.
PERISUTTI, G.
JINKS, R. : Ineffectiveness of sulfonylureas in alloxan diabetic rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91, 475-477 (1956).
- (31) LANG, ST.
SHERRY, S. : Some effects of orinase in the rat. Metabolism 5, 733-738 (1956).
- (32) CHRISTOPHE, J.
BELLENS, R.
GEPTS, W. : Etude expérimentale de l'action du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé. II. Action sur la glycémie. Ann. Endocr. (Paris) 17, 291-298 (1956).
- (33) DULIN, W.E.
JOHNSTON, R.L. : Studies concerning the role of the liver in the hypoglycemic response of animals to tolbutamide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 177-191 (1957).
- (34) MIRSKY, I.A.
GITELSON, S.
PERISUTTI, G. : Inhibition of the diabetogenic action of somatotropin by tolbutamide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 499-512 (1959).
- (35) MIRSKY, I.A.
PERISUTTI, G.
GITELSON, S. : The role of insulinase in the hypoglycemic response to sulfonylureas. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 103-111 (1957).
- (36) PASCHKIS, K.E.
RUPP, J.J.
JASOVSKY, X. : Effect of cortisone, 9-alphafluorocortisol and growth hormone on the action of tolbutamide. Endocrinology 65, 87-94 (1959).

- (37) KRACHT, J. : Morphologische Befunde zur Wirkungs-
v. HOLT, C. weise oraler Antidiabetica. Endokri-
v. HOLT, L. nologie 34, 129-146 (1957).
- (38) GEPTS, W. : Etude expérimentale du BZ 55 sur le
CHRISTOPHE, J. rat normal ou alloxanisé. Modifica-
BELLENS, R. tions morphologiques et en particu-
lier pancréatiques. Ann. Endocr.
(Paris) 17, 278-290 (1956).
- (39) CREUTZFELDT, W. : Das B-Zellsystem von normalen und
DETERING, L. hypophysectomierten Ratten sowie von
WELTE, O. Kaninchen unter D 860 und diabetoge-
nen Hormonen. Dtsch. med. Wschr.
1957, 1564-1568.
- (40) BÄNDER, A. : Ergänzende pharmakologische Unter-
HÄUSSLER, A. suchungen über Rastinon. Dtsch. med.
SCHOLZ, J. Wschr. 1957, 1557-1564.
- (41) SCHÖLER, H.F.L. : The effect of BZ 55 on the pancreatic
GAARENSTROOM, J.H. islets. Acta endocr. (Kbh.) 29,
147-159 (1958).
- (42) MOSCA, L. : Some effects of tolbutamide on the
pancreatic islets of growing rats.
Quart. J. exp. Physiol. 43, 265-269
(1958).
- (43) SANDRITTER, W. : Histochemische Untersuchungen zur
BECKER, U. Frage der Funktion der B-Zellen der
MÜLLER, D. Langerhansschen Inseln nach Stimu-
PFEIFFER, E.F. lierung mit D 860. Endokrinologie
37, 193-217 (1959).
- (44) CREUTZFELDT, W. : Blutzucker und histologische Verän-
FINTER, H. derungen nach D 860 bei normalen
Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. 1956,
892-896.
- (45) FERNER, H. : Morphologische Untersuchungen über
RUNGE, W. die Wirkung des N₁-Sulphanilyl-N₂-n-
butyl-carbamid auf die Inselzellen
von Kaninchen und Ratten. Arzneimit-
tel-Forsch. 6, 256-260 (1956).
- (46) VOLK, B.W. : Functional and histological studies
GOLDNER, M.G. concerning the action of sulfonyl-
WEISENFELD, S. ureas. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71,
LAZARUS, S.S. 141-151 (1957).
- (47) PFEIFFER, E.F. : Vergleichende Untersuchungen von
STEIGERWALD, H. Morphologie und Hormongehalt des
SANDRITTER, W. Kälberpankreas nach Sulfonylharn-
BÄNDER, A. stoffen. Dtsch. med. Wschr. 1957,
MAGER, A. 1568-1574.
BECKER, V.
RETIENE, K.

- (48) STAHL, J.
DORNER, M. : Activité insulínique et glucagonique d'extraits de pancréas provenant de chiens traités par du BZ 55. Ann. Endocr. (Paris) 18, 258-259 (1957).
- (49) GEPTS, W. : Etude histologique de l'effet des sulfamides hypoglycémisants sur les îlots de Langerhans du rat. Ann. Endocr. (Paris) 18, 204-217 (1957).
- (50) KRACHT, J.
KRÖNER, B.
v. HOLT, L.
v. HOLT, C. : Zunahme von Plasmainsulinaktivität und B-Zellmitosen nach D 860. Naturwissenschaften 44, 16-17 (1957).
- (51) v. HOLT, C.
v. HOLT, L.
KRACHT, J.
KRÖNER, B.
KÜHNNAU, J. : Carbutamide and plasma insulin activity. Science 125, 735-736 (1957).
- (52) JORES, J.
KRACHT, J. : Wirkung von Sulfonylharnstoffverbindungen auf die Mitosenfrequenz der insulinären B-Zellen. Acta Endocrinologica 32, 243-254 (1959).
- (53) ASHWORTH, M.A.
HAIST, R.E. : Some effects of BZ 55 on the growth of the islets of Langerhans. Canad. med. Ass. J. 74, 975-976 (1956).
- (54) GEPTS, W.
CHRISTOPHE, J.
MAYER, J. : Pancreatic islets in mice with the obesehyperglycemic syndrome. Lack of effect of carbutamide. Diabetes 9, 63-69 (1960).
- (55) CREUTZFELDT, W.
EGINAT, G. : Glukosetoleranz und Inselregeneration bei teilpankreatektomierten Ratten unter ACTH und langfristiger Behandlung mit N-(4-Methylbenzolsulfonyl) N'-butyl-harnstoff. Arzneimittelforsch. 8, 464-469 (1958).
- (56) DULIN, W.E.
MILLER, W.L. : Role of the pituitary in the response of rats to tolbutamide. Diabetes 8, 199-204 (1959).
- (57) ROOT, M.A. : Effect of carbutamide on the insulin content of the dog pancreas. Diabetes 6, 12-16 (1957).
- (58) MOHNIKE, G.
STÖTTER, G. : Klinische Ergebnisse mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 826-835.
- (59) MILLER, M.
CRAIG, J.W. : The use of tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of its actions. Metabolism 5, 868-875 (1956).

- (60) DIENGOTT, D. : Relation to quantity of sulfonylurea
MIRSKY, I.A. by mouth to the hypoglycemic response
in normal human subjects. J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 168-173 (1956).
- (61) MIRSKY, I.A. : Hypoglycemic action of sulfonylureas
DIENGOTT, D. in patients with diabetes mellitus.
DOLGER, H. Science 123, 583-584 (1956).
- (62) PFEFFER, K.H. : Die Wirkung von intravenös und oral
FUCHS, K.J. verabreichten N₂-sulfanilyl-N₂-n-
MICHEL, W. butylcarbamid (BZ 55) auf den Blut-
FOERDER, H.K. zucker bei Diabetikern und Stoffwechsel-
gesunden. Ärztl. Wschr. 12, 260-
263 (1957).
- (63) KAUP, H. : Vergleichende Untersuchungen über
den Blutzuckerabfall nach intravenöser
Gabe von Insulin und N-(4-Methyl-
benzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid
(D 860) bei ~~Leber~~gesunden und Zirrhod-
tikern. Dissertation. Freiburg i.Br.
1958.
- (64) DE MEUTTER, R.C. : Immediate effects of intravenous
KHACHADURIAN, A.K. injections of tolbutamide and insu-
MARBLE, A. lin on blood glucose and amino acids.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99,
33-35 (1958).
- (65) UNGER, R.H. : Comparison of response to intrave-
MADISON, L.L. nously administered sodium tolbut-
amide in mild diabetic and non dia-
betic subjects. J. clin. Invest. 37,
627-630 (1958).
- (66) UNGER, R.H. : A new diagnostic procedure for mild
MADISON, L.L. diabetes mellitus. Evaluation of an
intravenous tolbutamide response
test. Diabetes 7, 455-461 (1958).
- (67) GOETZ, F.C. : Direct demonstration of insulin re-
EGDAHL, R.G. lease from the pancreas by tolbut-
amide. Fed. Proc. 17, 55 (1958).
- (68) BARROS BARRETO, H.P.: Tolbutamide studies in prediabetes.
RECANT, L. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 560-569
(1959).
- (69) PFEIFFER, E.F. : Clinical and experimental studies
PFEIFFER, M. of insulin secretion following tol-
DITSCHUNEIT, H. butamide and metahexamide administra-
CHANG-SU AHN tion. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 479-
495 (1959).
- (70) PFEIFFER, E.F. : Über die Bestimmung von Insulin im
PFEIFFER, M. Blute am epididymalen Fettanhang der
DITSCHUNEIT, H. Ratte mit Hilfe markierter Glukose.
CHANG-SU AHN II. Experimentelle und klinische Er-
fahrungen. Klin. Wschr. 1959, 1239-
1245.

- (71) PFEIFFER, E.F. : Untersuchungen über die Rolle des
RENOLD, A.E. Pankreas im Wirkungsmechanismus
MARTIN, D.B. blutzuckersenkender Sulfonylharn-
DAGENAIS, Y. stoffe. Diabetes mellitus. 3. Kongreß
MEAKIN, J.W. der internat. Diab. Feder. Düsseldorf
NELSON, D.H. 1958, S. 298-303. Stuttgart : Georg
SHOEMAKER, G. Thieme 1959.
THORN, G.W.
- (72) R.-CANDELA, J.L. : Acción de la carbutamida (BZ 55)
R.-CANDELA, R. sobre el efecto insulínico del plas-
ma. Rev. ibér. Endocr. 4, 413-415
(1957).
- (73) VALLANCE-OWEN, J. : Tolbutamide control of diabetes mel-
JOPLIN, G.F. litus, clinical responsiveness and
FRASER, R. insulin reserve. Lancet 1959 I,
584-586.
- (74) GAMBASSI, G. : Sul problema del meccanismo d'azione
PIRELLI, A. delle sulfoniluree ipoglicemicizzanti.
Arch. Pat. clin. med. 34, 161-242
(1957).
- (75) RENOLD, A.E. : Studies on the site of action of the
MARTIN, D.B. arylsulfonylureas in man. Ann. N.Y.
BOSHELL, B.R. Acad. Sci. 71, 71-80 (1957).
THORN, G.W.
- (76) SELTZER, H.S. : "Plasma-insulin activity" in human
SMITH, W.L. diabetes during hypoglycemic response
to tolbutamide and indole-3-acetic
acid. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)
100, 171-174 (1959).
- (77) CUGADDA, E. : Variazioni dell'effetto insulínico
MANOLINI, A. del plasma in soggetti sani e diabi-
LISPENEA, R. tici trattati con carbutamide e tol-
butamide. Minerva med. (Torino) 49,
1500 (1958).
- (78) WEAVER, J.A. : Role of insulin in acute hypoglycemic
PROUT, T.E. action of tolbutamide. Brit. med. J.
SCOTT, G.W. 1958 I, 425-429.
- (79) HUMBEL, R.E. : Insulinaktivität im Blut der V. he-
VÖLLM, K. patica und V. portae nach i.v. Car-
FROESCH, E.R. butamid beim Menschen. Schweiz. med.
LABHART, A. Wschr. 89, 1217 (1959).
- (80) BEARN, A.G. : Response of the liver to insulin;
BILLING, B.H. hepatic vein catheterization studies
SHERLOCK, SH. in man. Ciba Foundation Colloquia
on Endocrinology. Vol. VI : Hormonal
factors in carbohydrate metabolism.
London 1953, 250-260.

- (81) FROESCH, E.R. : Insulin im Blut : durch Insulin-Antikörper hemmbare und nicht hemmbare Insulinaktivität und ihre physiologische Bedeutung. In : Fortschritte der Diabetes-Forschung. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees am 26./27.10.1962, S. 30-36, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- (82) v.HOLT, C. : Über die Wirkung von N₁-sulfanilyl-
v.HOLT, L. N₂-n-butylcarbamid auf den Kohlen-
KRÖNER, B. hydratsstoffwechsel. Naturwissen-
schaften 43, 162 (1956).
- (83) CREUTZFELDT, W. : Vergleichende Untersuchungen über
SÜTERLE, H. das Verhalten des Leber- und Dia-
phragma-Glykogens der Ratte unter
Insulin und D 860. Dtsch. med. Wschr.
1957, 1574-1576.
- (84) ASHMORE, J. : Studies on the disposition of blood
CAHILL, G.F. glucose. Diabetes 7, 1-8 (1958).
EARLE, A.
ZOTTU, S.
- (85) BRESSLER, R. : Some metabolic actions of orinase.
ENGEL, F.L. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 95,
738-741 (1957).
- (86) BERINGER, A. : Zur Frage des Wirkungsmechanismus
LINDNER, A. blutzuckersenkender Sulfonamide.
Wien. klin. Wschr. 68, 316 (1956).
- (87) KIRTLEY, W.R. : Clinical and pharmacological effects
RIDOLFO, A.S. of substance BZ 55 in diabetes. Dia-
ROOT, M.A. betes 5, 351-357 (1956).
ANDERSON, R.C.
- (88) FAJANS, ST.S. : Metabolic effects of arylsulfon-
LOUIS, L.H. urea compounds in normal men and in
SELTZER, H.S. diabetic subjects. Metabolism 5,
GITTler, R.D. 820-839 (1956).
HENNES, A.R.
WÄJCHENBERG, B.L.
ACKERMANN, I.P.
CONN, J.W.
- (89) HEINEMANN, A. : Clinical experience with carbutamide
WEINSTEIN, M. and tolbutamide. Metabolism 5, 972-
LEVINE, R. 977 (1956).
- (90) CONSTAM, G.R. : Über blutzuckersenkende Sulfonamide.
BONHÖTE, D. Schweiz. med. Wschr. 86, 699-705
FELLMANN, H. (1956).
HELLER, A.
LABHART, A.
SPÜHLER, O.
WENGER, V.
- (91) COX, R.W. : Sulfonylureas and diabetes mellitus.
HENLEY, E.D. I. Clinical evaluation. Diabetes 5,
FERGUS, E.B. 358-365 (1956).
WILLIAMS, R.H.

- (92) BASTENIE, P.A. : Metabolic effects of carbutamide in
FRANCKSON, J.R.M. selected diabetics. Lancet 1957 I,
DE MEUTTER, R. 504-507.
DEMANET, J.C.
CONARD, V.
- (93) BUTTERFIELD, W.J.H. : Clinical studies on the hypoglycemic
CAMP, J.L. action of the sulfonylureas. Lancet
HARDWICK, C. 1957 I, 753-756.
HOLLING, H.E.
- (94) MOHNIKE, G. : Akute Belastungen zur Frage der
CZYZYK, A. Stoffwechselwirkung von N-(4-Methyl-
ULRICH, H. benzol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff
(D 860) bei Gesunden und Diabetikern.
Dtsch. med. Wschr. 1957, 1542-1544.
- (95) BARTELHEIMER, H. : Der Einfluß eines hypoglykämisierenden
MARING, H. Sulfonamiderivates (BZ 55) auf
die Insulinwirksamkeit bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 1956, 1011-1016.
- (96) MIRSKY, I.A. : The hypoglycemic response to insulin
DIENGOTT, D. in man after sulfonylurea by mouth.
J. clin. Endocr. 17, 603-607 (1957).
- (97) HALLER, H. : Klinische Untersuchungen zur per-
oralen Diabetestherapie mit einem
Sulfonylharnstoffderivat. Z. Ges.
inn. Med. 12, 150-158 (1957).
- (98) BOLINGER, R.E. : Effect of aryl sulfonylurea on the
GRADY, H.J. plasma disappearance of labeled
insulin in diabetics. Amer. J. med.
Sci. 233, 182-184 (1957).
- (99) CHRISTOPHE, J. : Effets d'un traitement aigu et pro-
CONARD, V. longé au BZ 55 chez le chien normal.
Ann. Endocr. (Paris) 18, 1046-1056
(1957).
- (100) DE MEUTTER, R. : Action d'un traitement prolongé au
BELLENS, R. BZ 55 sur l'assimilation glucidique
CONARD, V. et la sensibilité à l'insuline du
rat normal. C.R. Soc. Biol. (Paris)
150, 1800-1802 (1956).
- (101) CONARD, V. : Modifications métaboliques induites
CHRISTOPHE, J. chez le rat normal par des traite-
BELLENS, R. ments chroniques à la cortisone et
DEMANET, J.C. au BZ 55. Acta endocr. 25, 303-311
BASTENIE, P.A. (1957).
- (102) BRAUN, T. : A contribution on the mode of action
MOSINGER, B. of D 860. Experientia (Basel) 15,
KUJALOWÁ, V. 190-191 (1959).
- (103) LEDERER, J. : Influence de l'ingestion prolongée
DE MEYER, R. de BZ 55 à faible dose chez le rat.
Ann. Endocr. (Paris) 18, 252-257
(1957).

- (104) LAZAROW, A. : The effect of long-term administration of tolbutamide to (alloxan)-subdiabetic rats. New Engl. J. Med. 261, 417-423 (1959).
TREIBERGS, B.
- (105) STÖTTER, G. : Belastungsversuche mit Glukose, Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 835-837.
MOHNIKE, G.
CREUTZFELDT, W.
SEUS, R.
SCHLAGINTWEIT, ST.
ULRICH, H.
- (106) DUNCAN, L.J.P. : A clinical trial of BZ 55. Brit. med. J. 1956 II, 433-439.
BAIRD, J.D.
DUNLOP, D.M.
- (107) MOORHOUSE, J.A. : Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man. Metabolism 5, 847-863 (1956).
KARK, R.M.
- (108) RENOLD, A.E. : Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 757-767 (1956).
WINEGRAD, A.I.
FROESCH, E.R.
THORN, G.W.
- (109) VOLK, B.W. : Mechanisms of action of the hypoglycemia-producing sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 894-903 (1956).
WEISENFELD, SH.
LAZARUS, S.S.
GOLDNER, M.G.
- (110) BAIRD, J.D. : An analysis of the hypoglycemic response to tolbutamide. Scot. med. J. 2, 341-350 (1957).
DUNCAN, L.J.P.
- (111) STOWERS, J.M. : Pharmacology and mode of action of the sulphonylureas in man. Lancet 1958 I, 278-283.
MAHLER, R.F.
HUNTER, R.B.
- (112) SPANÁR, E. : Klinische Studien über die Wirkungsweise der peroralen Antidiabetica. Z. ges. inn. Med. 14, 476-485 (1959).
BALÁZ, V.
ADAMEC, O.
- (113) PFEIFFER, E.F. : Dynamik der Insulinsekretion. Referat in: Fortschritte der Diabetesforschung. 1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitees am 26./27.10.1962, S. 18-30, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- (114) DITSCHUNEIT, H. : Verbesserung der Methode zur Bestimmung von Insulin im Blut mit Hilfe radioaktiver 1-C 14-Glukose und dem epididymalen Rattenfettgewebe. Atompraxis 8, 172 (1962).
FAULHABER, J.D.
PFEIFFER, E.F.
- (115) MARTIN, D.B. : An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. Lancet II, 76 (1958).
RENOLD, A.E.
DAGENAIS, Y.M.

- (116) HOUSSAY, B.A.
PENHOS, J.C.
URGOITI, E.
TEODOSIO, N.
APELBAUM, J.
BOWKETT, J. : The role of insulin in the action of the hypoglycemic sulfonyl compounds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 25-34 (1957).
- (117) CAMPBELL, J.
LAZIDINS, V. : The action of BZ 55 in dogs. II. Observations on the pancreatized and metahypophyseal diabetic dogs. Canad. med. Ass. J. 74, 962-965 (1956).
- (118) SIREK, A.
SIREK, O.V. : The action of BZ 55 in dogs. I. Observations on depancreatized and houssay dogs. Canad. med. Ass. J. 74, 960-962 (1956).
- (119) SIREK, A.
SIREK, O.V.
BEST, CH. : The toxic effect of carbutamide (BZ 55) in diabetic dogs. Diabetes 6, 151-153 (1957).
- (120) RICKETTS, H.T.
WILDBERGER, H.L.
SCHMID, H. : Long-term studies of the sulfonyl-ureas in totally depancreatized dogs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 170-176 (1957).
- (121) CREUTZFELDT, W.
DEUTICKE, U.
SÖLING, H.D. : Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid und N₁-n-Butylbiguanid beim eviscerierten Tier. Klin. Wschr. 39, 790-795 (1961).
- (122) MADSEN, J. : Insulin potentiating action of tolbutamide in eviscerated cats.

Proc. Soc. exp. Biol. 105, 273-274 (1960).
- (123) MADSEN, J.
MADSEN, M.L. : Zit. nach (348).

Acta pharmacol. et toxicol. 16, 325-330 (1960).
- (124) LINKE, A. : Über die Verstärkung der Wirkung von Insulin durch Tolbutamid. Dtsch. med. Wschr. 85, 2069-2073 (1960).
- (125) MOHNIKE, G.
ULRICH, H.
BIBERGEIL, H.
CZYZYK, A. : Beobachtungen während der Einstellung von Diabetikern auf N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D 860). Dtsch. med. Wschr. 1957, 1526-1528.
- (126) STRATMANN, F.W. : Über Spätversager bei der peroralen Diabetestherapie und ihre kombinierte Behandlung. Med. Klin. 1957, 589-591.

- (127) VOLK, B.W.
LAZARUS, S.S. : Significance of effectiveness of combined insulin-orinase treatment in maturity-onset diabetes. Amer. J. med. Sci. 237, 1-7 (1959).
- (128) SILVER, A.A.
NAGEL, H. : The effects of chronic administration of tolbutamide (orinase) in aged diabetics. Maryland med. J. 6, 690 (1957).
- (129) FABRYKANT, M. : Favorable effects of supplemental orinase in insulin-treated labile diabetes. Metabolism 6, 509-517 (1957).
- (130) FABRYKANT, M. : Use of orinase as a basic adjuvant in management of insulin-dependent diabetes. Metabolism 7, 213-221 (1958).
- (131) FABRYKANT, M.
ASHE, B.I. : Combined insulin-tolbutamide therapy in the management of insulin-dependent diabetes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 585-589 (1959).
- (132) HASSELBLATT, A.
SCHMIETA, J. : Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid. Klin. Wschr. 39, 910 (1961).
- (133) DITSCHUNEIT, H. : Zit. Diskussionsbemerkung in : Fortschritte der Diabetesforschung. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees am 26./27.10.1962, S. 73, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- (134) KERP, L.
CREUTZFELDT, W.
STEINHILBER, S. : Zit. Wird die Insulin-Antikörperbindung durch Tolbutamid in vitro beeinflusst? In : Fortschritte der Diabetesforschung. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees am 26./27.10.1962, S. 57-60, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- (135) OTTO, H.
KÖRNER, A. : Zit. Erhöhung der Insulinaktivität des Serums in vitro durch Inkubation mit Sulfonylharnstoffen. In : Fortschritte der Diabetesforschung. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees am 26./27.10.1962, S. 62-65, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- (136) MOHNIKE, G. : Daueranwendung von blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten bei stoffwechselgesunden und alloxandiabetischen Hunden. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1576-1578.
- (137) WALLENFELS, K.
SUMM, H.D.
CREUTZFELDT, W. : Enzymatische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Medikamente. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1581-1585.

- (138) SUMM, H.D. : Über den Einfluß von N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D860) und Insulin auf die $^{14}\text{CO}_2$ -Fixierung im Leberglykogen. Klin. Wschr. 1960, 85-87.
- (139) CREUTZFELDT, W. : Die Wirkung des D 860 auf den Alloxandibabetes des Kaninchens. Dtsch. med. Wschr. 1956, 896-899.
- (140) BENCOSME, S.A. : Further studies on the relationship of glucagon to the alpha cell of the pancreas. Can. J. Biochem. 35, 1197-1203 (1957).
- (141) BENCOSME, S.A. : Changes in dogs devoid of A cells. Endocrinology 61, 1-11 (1957).
- (142) HEINIVAARA, O. : Studies on the effect of BZ 55 and D 860 on the pancreatic islet cells of rat. Ann. Med. intern. Fenn. 45, 63-66 (1956).
- (143) LUNDBAEK, K. : A comparative study on the action of three hypoglycemic compounds on the bloodsugar and the islet cells of the pancreas in the rat. Acta endocr. (Kbh.) 27, 325-338 (1958).
- (144) CAMPENHOUT, E. van : Effets du BZ 55 sur le pancréas endocrine du cobaye. C.R. Soc. Biol. (Paris) 151, 1438-1440.
- (145) FERNER, H. : Die Langerhans'schen Inseln von Diabetikern nach Behandlung mit dem oralen Antidiabetikum BZ 55. Dtsch. med. Wschr. 1956, 331-333.
- (146) CREUTZFELDT, W. : Pankreasbefunde bei Diabetikern nach Behandlung mit D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 841-844.
- (147) GEPTS, W. : Die histopathologischen Veränderungen der Langerhansschen Inseln und ihre Bedeutung in der Frage der Pathogenese des menschlichen Diabetes. Endokrinologie 36, 185-211 (1958).
- (148) GEPTS, W. : Histopathologie des îlots de Langerhans après traitement oral du diabète. Diabète 1958, 215-222.
- (149) BERTHET, J. : Observations on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 768-773 (1956).
- (150) TYBERGHEIN, J. : Relationship of glucagon to the mode of action of oral antidiabetic compounds. Clin. Res. Proc. 4, 124 (1956).

- (151) RECKNAGEL, K. : Diabetes mellitus - BZ 55 - D 860 und Glukagon. Medizinische 1956, 1633-1639.
- (152) GORMAN, C.K. : Interrelations of tolbutamide and
WEAVER, J.A. glucagon. Lancet 1959 II, 21-22.
- (153) GOLDNER, M.G. : Glukagon und die blutzuckersenkenden
WEISENFELD, SH. Sulfonylharnstoffe. Arzneimittel-
HUGHES, G. Forsch. 8, 432-435 (1958).
- (154) RADKOW, N. : Unveröffentlichte Untersuchungen(1962).
- (155) BERSON, S.A. : The effect of sulfonylureas on the
YALOW, R.S. rates of metabolic degradation of
WEISENFELD, S. insulin-1¹³¹ and glucagon-1¹³¹ in
GOLDNER, M.G. vivo and in vitro. Diabetes 6, 54-
VOLK, B.M. 60 (1957).
- (156) KNICK, B. : Die exkretorische Pankreasfunktion
bei akuter parenteraler Belastung
mit Sulfonylharnstoffderivaten.
II. Weltkongreß für Gastroenterolo-
gie, München 1962, IV, pp. 163-167
(1963).
Tolbutamide e pancreas esocrino.
- (157) BONERA, E. : Gazzetta internazionale di medicina
PERMAN, G. e chirurgia. Anno LXVII-Vol. LXVIII-
N. 6 - 1963.
- (158) GÜLZOW, M. : Zur Verwendung von Tolbutamid für
DIWAK, K. die Sekretionsprüfung des Pankreas.
TRETTIN, H.J. Dtsch. Zt. für Verdauung und Stoff-
wechselkrankheiten 23, 7-12 (1963).
- (159) BRAHMACHARI, H.D. : Tolbutamide and pancreatic activity
of guinea-pigs. Curr. Sci. 28, 214
(1959).
- (160) KÁLDOR, A. : Choleretic effect of tolbutamide.
POGÁTSÁ, G. Lancet I p. 1094 (1959).
- (161) KÁLDOR, A. : Lancet I p. 386 (1959); Acta Med.
POGÁTSÁ, G. Scand. 169, 451-453 (1961).
- (162) WEISS, A. : The effect of tolbutamide on human
SCIALES, W.J. basal gastric secretion. Ann. intern.
Med. 55, 406 (1961).
- (163) LOEW, D. : Histo-morphologische Befunde am ex-
kretorischen Teil des Pankreas der
Ratte nach Einwirkung von oralen
Antidiabetika. Dissertation. Mainz
1964.
- (164) SOBEL, G.W. : Studies on the action of the sulf-
RODRIGUEZ-INIGO, J. onylureas in liverless dogs. Meta-
MORTON, J.V. bolism 7, 222-226 (1958).
LEVINE, R.

- (165) RICHTER, H. : Über die Blutzuckersenkung durch N-(4-Aminobenzolsulphonyl)-N'-n-butylharnstoff und N-(4-Methylbenzolsulphonyl)-N'-n-butylharnstoff nach Leberausschaltung. Naturwissenschaften 45, 165 (1958).
- (166) FRAWLEY, TH.F. : Further studies on the significant
SHELLEY, TH.F. rôle of the liver in sulfonyleurea
RUNYAN, J.W. hypoglycemia. Ann. N.Y. Acad. Sci.
MARGULIES, E.J. 82, 460-478 (1959).
CINCOTTI, J.J.
- (167) TYBERGHEIN, J.M. : Action of butyl-tolylsulfonyleurea on
HALSEY, Y.D. liver glycogenolysis. Proc. Soc. exp.
WILLIAMS, R.H. Biol. (N.Y.) 92, 322-324 (1956).
- (168) RECENT, L. : Studies on the mechanism of tolbut-
FISCHER, G.L. amide hypoglycemia in animal and
human subjects. Ann. N.Y. Acad. Sci.
71, 62-70 (1957).
- (169) CLARKE, D.W. : Some in vitro studies with BZ 55.
DAVIDSON, M. Canad. med. Ass. J. 74, 966-968
SCHÖNBAUM, E. (1956).
SENNAN, H.
- (170) MOHNIKE, G. : Über die Wirkung von D 860 an Leber-
KNITSCH, W. schnitten. Dtsch. med. Wschr. 1956,
891.
- (171) ANDERSON, G.E. : Hypoglycemic action of orinase. Effect
PERFETTO, A.J. on output of glucose by liver. Proc.
TERMINE, CH.M. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 92, 340-345
MONACO, R.R. (1956).
- (172) PURNELL, R. : Some observations on the mode of
AVAI, Y. action of orinase. Metabolism 5,
PRATT, E. 778-787 (1956).
HLAD, C.
ELRICK, H.
- (173) TARDING, F. : The action of sulfonyleureas and in-
SCHAMBYE, P. sulin on the glucose output from the
liver of normal dogs. Endokrinologie
36, 222-228 (1958).
- (174) SCHAMBYE, P. : Changes induced by insulin and tol-
TARDING, F. butamide in the glucose output of
the liver. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74,
557-566 (1959).
- (175) BERSON, S.A. : Some remarks on the mechanism of
YALOW, R.S. action of the sulfonyleureas. Diabetes
6, 274-277 (1957).
- (176) JACOBS, G. : Action of insulin and tolbutamide
REICHARD, G. on blood glucose entry and removal.
GOODMAN, E.H. Diabetes 7, 358-364 (1958).
FRIEDMANN, B.
WEINHOUSE, S.

- (177) SEARLE, G.L. : Plasma-glucose turnover in humans
MORTIMORE, G.E. as studies with C¹⁴-glucose. Influ-
BUCKLEY, R.E. ence of insulin and tolbutamide.
REILLY, W.A. Diabetes 8, 167-173 (1959).
- (178) KIBLER, R.F. : Effect of tollysulfonylurea (orinase)
GORDON, G. on net splanchnic glucose production
in man. J. Lab. clin. Med. 48, 824
(1956).
- (179) CRAIG, J.W. : A comparison of the influence of
DRUCKER, W.R. tolbutamide and small doses of insu-
MILLER, M. lin on the splanchnic output and
WOODWARD, H. peripheral uptake of glucose in man.
MOLZAHN, V. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 537-547
(1959).
- (180) POZZA, G. : Stimulation of insulin output by
GALANSINO, G. monosaccharides and monosaccharide
HOFFFIELD, H. derivatives. Amer. J. Physiol. 192,
FOA, P.P. 497-500 (1958).
- (181) STUHLFAUTH, K. : Untersuchungen zum Wirkungsmechani-
MEHNERT, H. smus der Sulfonylharnstoffe. Klin.
SCHÄFER, G. Wschr. 38, 825 (1960).
KALIAMPETSOS, G.
- (182) MOORHOUSE, J.A. : Effects of tolbutamide and insulin
KARK, R.M. on fructose and glucose metabolism
GELLMAN, D.D. in diabetes mellitus. Ann. N.Y. Acad.
Sci. 71, 97-102 (1957).
- (183) BONHÔTE, D. : Aspects du mode d'action de certaines
substances sulfamidées hypoglycémis-
antes révélés chez l'homme normal et
diabétique par leur effet sur des
surcharges intraveineuses de fruc-
tose. Schweiz. med. Wschr. 87, 1318-
1321 (1957).
- (184) BAIER, H. : Über die Wirkung von Sulfonylharn-
stoffen auf die Fruktoseverwertung
bei Diabetes. Klin. Wschr. 1959,
399-401.
- (185) MILLER, M. : Studies of the effect of intravenous
CRAIG, J.W. tolbutamide on pyruvic and lactic
MACKENZIE, M.S. acid concentrations in peripheral
DRUCKER, W.R. venous blood in normal and diabetic
CAMMARN, M. subjects and on splanchnic metabolism
WOODWARD, H. of fructose and glucose. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 71, 51-61 (1957).
- (186) ASHMORE, J. : Studies on carbohydrate metabolism
HASTINGS, A.B. in rat liver slices. IV. Hormonal
NESBETT, F.B. factors influencing glucose-6-phos-
RENOLD, A.E. phatase. J. biol. Chem. 218, 77
(1956).

- (187) LANGDON, R.G.
WEAKLEY, D.R. : The influence of hormonal factors and of diet upon hepatic glucose-6-phosphatase activity. J. biol. Chem. 214, 167 (1955).
- (188) PATRICK, S.J.
TULLOCH, J.A. : Glucose-6-phosphatase activity in human diabetics. Lancet 1957 I, 811-812.
- (189) EGELI, E.S.
ALP, H. : Die Glukose-6-Phosphatase-Aktivität der Leber bei normalen Menschen und Diabetikern. Z. klin. Med. 155, 191-194 (1958).
- (190) WALLENFELS, K.
CREUTZFELDT, W.
SUMM, H.D. : Die Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels in Leberpunktaten von Normalpersonen und Diabetikern. Diabetes mellitus. 3. Kongr. der internat. Diab. Feder. Düsseldorf 1958, S. 330-336. Stuttgart : Georg Thieme 1959.
- (191) MOHNIKE, G.
KNITSCH, W. : Über die Wirkung von D 860 auf die Glukose-6-Phosphatase der Leber. Naturwissensch. 43, 449 (1956).
- (192) KNITSCH, K.W. : Beitrag zum Wirkungsmechanismus des blutzuckersenkenden Harnstoffderivates N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 309, 184-189 (1957).
- (193) MOHNIKE, G.
KNITSCH, K.W.
BOSER, H.
WERNER, G.
WERNER, S. : Untersuchungen über die Wirkung von N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff (D 860) an Geweben und Fermenten in vitro. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1580-1581.
- (194) ASHMORE, J.
CAHILL, G.F.
HASTINGS, A.B. : Inhibition of glucose-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas. Metabolism 5, 774-777 (1956).
- (195) KUETHER, C.A.
CLARK, M.R.
SCOTT, E.G.
LEE, H.M.
PETTINGA, C.W. : Lack of effect of carbutamide on activity of rat liver glucose-6-phosphatase. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 93, 215-217 (1956).
- (196) WEBER, G.
CANTERO, A. : Effect of orinase on hepatic enzymes involved in glucose-6-phosphate utilization. Metabolism 7, 333-337 (1958).
- (197) WALLENFELS, K.
SUMM, H.D. : Hemmung und Aktivierung von DPN-abhängigen Zinkenzymen durch blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffverbindungen. Klin. Wschr. 1957, 849-851.
- (198) KNITSCH, K.W.
MOHNIKE, G. : Über die Wirkung von D 860 auf die Glukose-6-Phosphatase der Leber alloxandiabetischer Ratten. Naturwissensch. 43, 474 (1956).

- (199) HAWKINS, R.D. : The effect of BZ 55 on glucose-6-phosphatase activity. *Canad. med. Ass. J.* 74, 972-973 (1956).
- ASHWORTH, M.A.
- HAIST, R.E.
- (200) HAWKINS, R.D. : The effect of BZ 55 (carbutamide) on the glucose-6-phosphatase activity in the livers of intact and alloxanized female rats. *Canad. J. Biochem.* 35, 215-218 (1957).
- HAIST, R.E.
- (201) SUMM, H.D. : Untersuchungen über die Aktivität von Stoffwechselenzymen bei Lactation, Diabetes mellitus und Behandlung mit oralen antidiabetischen Mitteln. Dissertation. Freiburg i.Br. 1958.
- (202) LINKE, A. : Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Sulfonylharnstoff (D 860) und von Insulin auf die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase in der Leber von normalen und alloxandiabetischen Ratten. 6. Symposium Dtsch. Ges. Endokrinologie, 1959. Heidelberg : Springer S. 252-258.
- RIEDERLE, K.
- SCHULZ, E.
- (203) FRY, I.K. : The action of hypoglycemic sulphonylureas on carbohydrate metabolism in the fasted rat. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 350-355 (1957).
- WRIGHT, P.H.
- (204) RENOLD, A.E. : Some effects of tolbutamide and chlorpropamide in vitro. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74, 490-498 (1959).
- ZAHND, G.R.
- JEANRENAUD, B.
- BOSHELL, B.R.
- (205) LAMPRECHT, W. : Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 311, 245-255 (1958).
- TRAUTSCHOLD, I.
- (206) LAMPRECHT, W. : Zum Wirkungsmechanismus des N¹-sulfonyl-N²-n-butylcarbamid. *Arzneimittel-Forsch.* 8, 462-464 (1958).
- TRAUTSCHOLD, I.
- (207) CHERNICK, S.S. : Localization of initial block in glucose metabolism in diabetic liver slices. *J. biol. Chem.* 193, 793 (1951).
- CHAIKOFF, I.L.
- ABRAHAM, S.
- (208) BERINGER, A. : Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier. *Wien. med. Wschr.* 106, 792-798 (1956).
- KEIBL, E.
- (209) MILLER, W.L. jr. : Orinase, a new oral hypoglycemic compound. *Science* 123, 584-585 (1956).
- DULIN, W.E.
- (210) CREUTZFELDT, W. : Recherches expérimentales sur le mécanisme d'action des sulfonamides hypoglycémisants. *Ann. Endocr. (Paris)* 18, 184 (1957).
- SÜTTERLE, H.

- (211) BÜRGER, M. : Über kristallinisches Insulin. VI.
KOHL, H. Über die Einwirkung kristallinischen
Insulins auf den Glykogengehalt der
Leber. Naunyn-Schmiedebergs Arch.
exp. Path. Pharmac. 178, 269-281
(1935).
- (212) CORI, C.F. : The influence of insulin and epi-
CORI, G.T. nephrine on glycogen formation in
the liver. J. biol. Chem. 85, 275
(1929).
- (213) BERINGER, A. : Unterschiede in der Insulin- und der
Sulfonamidwirkung zwischen Mensch
und Versuchstier. Wien. med. Wschr.
109, 245-246 (1959).
- (214) SWENSSON, A. : Contributions to the knowledge of
the effect of exogenous insulin on
the glycogen storage of normal ani-
mals. Acta physiol. scand. 11, Suppl.
33, 1-158 (1945).
- (215) HENRY, W.L. : Factors determining the liver glyco-
KIM, J.H. genating action of orinase. Amer. J.
HALL, A.S. Physiol. 192, 514-516 (1958).
- (216) BERINGER, A. : Über eine Affinität der Leber zum
HOFMANN-CREDNER, D. Zucker. Wien. med. Wschr. 1957, 94-
96.
- (217) MILLER, W.L.jr. : Studies on the utilization of uni-
KRAKE, J.J. formely labeled C¹⁴-glucose by rats
VAN DER BROOK, M.J. given tolbutamide. J. Pharmacol. exp.
Ther. 119, 513-521 (1957).
- (218) v.HOLT, C. : Der Einbau von V-C¹⁴-Glukose in Le-
v.HOLT, L. ber- und Muskelglykogen unter Ein-
wirkung von Aminobenzolsulfonylbutyl-
harnstoff. Biochem. Z. 330, 108-112
(1958).
- (219) v.HOLT, C. : Über die Wirkung von Arylsulfonyl-
v.HOLT, L. harnstoffen auf den Kohlehydratstoff-
wechsel. Endokrinologie 36, 158-167
(1958).
- (220) v.HOLT, L. : Wirkung der portalen Infusion von
NOLTE, I. Insulin auf den Einbau von U-¹⁴C-
v.HOLT, C. Glukose in Leber- und Muskelglykogen.
Endokrinologie 37, 36-42 (1959).
- (221) BORNSTEIN, J. : Inhibition of alanine transaminase
by the hypoglycaemic sulphonylurea
derivatives. Nature (Lond.) 179,
534-535 (1957).
- (222) ZACCO, M. : Inibizione dell'alanina transaminasi
LEONARDI, M. con i derivati ipoglicemizzanti della
NERINI, U. sulfonilurea. Minerva med. (Torino)
49, 1537-1538 (1958).

- (223) DOWNIE, E.
BORNSTEIN, J.
BREIDAHN, H. : Preliminary clinical and experimental studies with chlorpropamide in diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 74, 810-816 (1959).
- (224) BOSHELL, B.R.
ZAHND, G.R.
RENOLD, A.E. : An effect of tolbutamide on ketogenesis, in vivo and in vitro. *Metabolism* 9, 21-29 (1960).
- (225) KINSELL, L.W.
MICHAELS, G.D.
BROWN, F.R.
FRISKEY, R.W. : Observations with sulfonylureas in diabetes. *Metabolism* 5, 864-867 (1956).
- (226) CATTANEO, R. : Chetonemia, piruvicemia e lattacidemia in diabetici trattati con sulfabutilurea. *Arch. Stud. Fisiopat. Ricambio* 21, 351-352 (1957).
- (227) MIRSKY, I.A. : The role of insulinase and insulinase-inhibitors. *Metabolism* 5, 138-143 (1956).
- (228) MIRSKY, I.A. : Insulinase, insulinase-inhibitors and diabetes mellitus. *Recent Progr. Hormone Res.* 13, 429 (1956).
- (229) MIRSKY, I.A.
PERISUTTI, G.
DIENGOTT, D. : The inhibition of insulinase by hypoglycemic sulfonamides. *Metabolism* 5, 156-161 (1956).
- (230) VAUGHAN, M. : In vitro studies on the action of sulfonamide hypoglycemic agents. *Science* 123, 885 (1956).
- (231) WILLIAMS, R.H.
TUCKER, B.W. : Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. *Metabolism* 5, 801-806 (1956).
- (232) STRÄSSLE, R.
PLETSCHER, A. : Über Hemmung von Insulinase durch Sulfonylharnstoffe. *Klin. Wschr.* 1957, 719-722.
- (233) MORTIMORE, G.E.
TIETZE, F.
DE WITT STETTEN : Metabolism of Insulin-J¹³¹. Studies in isolated, perfused rat liver and hind-limb preparations. *Diabetes* 8, 307-314 (1959).
- (234) MORTIMORE, G.E.
TIETZE, F. : Studies on the mechanism of capture and degradation of Insulin-J¹³¹ by the cyclically perfused rat liver. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82, 329-337 (1959).
- (235) KAPLAN, N.
MADISON, L.L. : Effects of endogenous insulinsecretion on the magnitude of hepatic binding of labeled-insulin during a single transhepatic circulation in human subjects. *Clin. Res.* 7, 248 (1959).

- (236) PFEIFFER, E.F. : Die orale Diabetesbehandlung mit
DITSCHUNEIT, H. Sulfonylharnstoffen unter dem Aspekt
SCHÖFFLING, K. des endokrinen Defekts beim Alters-
diabetes. Chemotherapia 2, 283-327
(1961).
- (237) MARTIN, F.I.R. : A comparison of the effect of the
LEONARDS, J.R. intraportal and intravenous admini-
MILLER, M. stration of J^{131} -insulin on peri-
pheral blood glucose and serum
radioactivity. Metabolism 8, 472-
478 (1959).
- (238) MADISON, L.L. : The physiological significance of
UNGER, R.H. the secretion of endogenous insulin
into the portal circulation. I. Com-
parison of the effects of glucagon-
free insulin administered via the
portal vein and via a peripheral
vein on the magnitude of hypoglyce-
mia and peripheral glucose utiliza-
tion. J. clin. Invest. 37, 631-639
(1958).
- (239) SHOEMAKER, W.C. : The hepatic glucose response to
PUGH, D.E. insulin in the unaesthetized dog.
HASTINGS, A.B. J. biol. Chem. 234, 1631-1633 (1959).
- (240) MADISON, L.L. : The relationship between the mecha-
COMBES, B. nism of action of the sulfonylureas
UNGER, R.H. and the secretion of insulin into
KAPLAN, N. the portal circulation. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 74, 548-556 (1959).
- (241) DUNN, D.F. : Effects of insulin on blood glucose
FRIEDMANN, B. entry and removal rates in normal
MAAS, A.R. dogs. J. biol. Chem. 225, 225 (1957).
REICHARD, G.A.
WEINHOUSE, S.
- (242) REICHARD, G.A. : Effects of insulin and tolbutamide
JACOBS, A.G. on production and utilization of
FRIEDMANN, B. blood sugar. Metabolism 8, 486-493
KIMBEL, PH.R. (1959); Ann. N.Y. Acad. Sci. 82,
HOCHHELLA, N.J. 412-419 (1959).
WEINHOUSE, S.
- (243) BODO, R.C. DE : Effects of exogenous and endogenous
ALTSZULER, A. insulin on glucose utilization and
DUNN, A. production. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82,
STEELE, R. 431-449 (1959).
ARMSTRONG, D.T.
BISHOP, J.S.
- (244) BODO, R.C. DE : Further studies on the mechanism of
STEELE, R. action of insulin. Metabolism 8,
ALTSZULER, N. 520-530 (1959).
DUNN, A.
ARMSTRONG, D.T.
BISHOP, J.S.

- (245) STEELE, R. : Use of C¹⁴-glucose to measure hepatic glucose production following an intravenous glucose load or after injection of insulin. *Metabolism* 8, 512-519 (1959).
- (246) STEELE, R. : Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82, 420-430 (1959).
- (247) SHOEMAKER, W.C.
MAHLER, R.
ASHMORE, J. : The effect of insulin on hepatic glucose metabolism in the unaesthetized dog. *Metabolism* 8, 491-511 (1959).
- (248) MAHLER, R.
SHOEMAKER, W.C.
ASHMORE, J. : Hepatic action of insulin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82, 452-459 (1959).
- (249) WRENSHALL, G.A.
HETENYI, G. : Successive measured injections of tracer as a method for determining characteristics of accumulation and turnover in higher animals with access limited to blood : tests in hydrodynamic systems and initial observations on insulin action in dogs. *Metabolism* 8, 531-543 (1959).
- (250) ANDERSON, R.C.
WORTH, H.M.
HARRIS, P.N. : Toxicological studies on carbutamide. *Diabetes* 6, 2-7 (1957).
- (251) SCHOLZ, J.
BÄNDER, A. : Pharmakologie des D 860. *Dtsch. med. Wschr.* 1956, 825-826.
- (252) BÄNDER, A. : Pharmacological studies of the sulfonylureas. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82, 508-512 (1959).
- (253) KNICK, B. : Zur klinischen Verwendung der oralen Antidiabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe. *Ärzt. Wschr.* 13, 618-623 (1958).
- (254) KNICK, B.
RUCKES, J.
EMRICH, K. : Tierexperimentelle Thioacetamid-Leberschäden unter therapeutischen Sulfonylharnstoffgaben (D 860). *Z. exp. Med.* 130, 237-246 (1958).
- (255) SIREK, A.
SIREK, O.V.
LOGOTHETOPOULOS, J.
BEST, CH.H. : Histologic studies in tolbutamide-treated dogs. *Metabolism* 8, 577-584 (1959).
- (256) ELRICK, H.
PURNELL, R. : The response of kidney, liver and peripheral tissues to tolbutamide and insulin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 71, 38-45 (1957).

- (257) SIREK, A. : Effect of prolonged administration
SIREK, O.V. of tolbutamide in depancreatized
HANUS, Y. dogs. Diabetes 8, 284-288 (1959).
MONKHOUSE, F.C.
BEST, CH.H.
- (258) MOHNIKE, G. : Über das Ausscheidungsprodukt von
WITTENHAGEN, G. N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-
LANGENBECK, W. butylharnstoff beim Hund. Naturwis-
senschaften 45, 13 (1958).
- (259) WOLFF, F.W. : Trial of an oral hypoglycemic agent
STEWART, G.A. in diabetes. Brit. med. J. 1956 II,
CROWLEY, M.F. 440-445.
- (260) BURCKHARDT, W. : Photoallergische Ekzeme durch Nadi-
SCHWARZ-SPECK, K. san. Schweiz. med. Wschr. 87, 954
SCHWARZ-SPECK, M. (1957).
- (261) SCHREUS, H.TH. : Photoallergie, hervorgerufen durch
IPPEN, H. ein orales Antidiabeticum. Dtsch.
med. Wschr. 1958, 98.
- (262) STERZING, L. : Über eine generalisierte epidermo-
lytische Reaktion bei der Behandlung
des Diabetes mellitus mit BZ 55.
Dtsch. med. Wschr. 1958, 100.
- (263) FELLER, J. : Über einen Fall von schwerster aller-
KÜPPER, H.J. gischer Reaktion bei der peroralen
Behandlung des Diabetes mellitus mit
einem Sulfonylharnstoffderivat.(N₁-
sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid).
Medizinische 1956, 1641-1645.
- (264) KRESBACH, H. : Zur Kenntnis der Arzneimittelexan-
theme durch orale Antidiabetika.
Derm. Wschr. 140, 1091-1096 (1959).
- (265) BERTRAM, F. : Derzeitiger Stand der oralen Diabe-
BENDTFELDT, E. tesbehandlung. Schweiz. med. Wschr.
OTTO, H. 87, 25-30 (1957).
- (266) WALKER, G. : Clinical experience with tolbutamide.
SLATER, J.D.H. Brit. med. J. 1957 II, 323.
WESTLAKE, E.K.
NABARRO, J.D.N.
- (267) SCHÖFFLING, K. : Die Nebenwirkungen der langfristigen
PFEIFFER, E.F. D 860-Behandlung. Dtsch. med. Wschr.
STEIGERWALD, H. 1957, 1537-1539.
BACHRACH, I.
BECKER, U.
- (268) AARSETH, S. : Pancytopeni og agranulocytose efter
WILLUMSEN, H. carbutamid ved diabetes. Nord. Med.
1958, 564-565.
- (269) JACKSON, W.P.U. : Agranulocytosis caused by BZ 55. Brit.
HERMAN, J.B. med. J. 1956 II, 607.

- (270) KAEDING, A. : Störungen der Leukopoese nach oraler Diabetesbehandlung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 14, 345-348 (1959).
- (271) PHEMISTER, J.C. : Thrombocytopenia and leucopenia following carbutamide. Brit. med. J. 1957 I, 199-204.
- (272) PRINZ, R. : Agranulozytose unter Oranilbehandlung. Z. Ges. inn. Med. 12, 905-907 (1957).
- (273) TONIELLI, J. : Contributo allo studio dell'agranulocitosi immunologica: su due casi di agranulocitosi anafilattica medicamentosa da prodotto antidiabetico. G. Clin. med. 38, 917-924 (1957).
- (274) WENDEROTH, H. : Zwei Agranulozytosefälle nach Sulfonamidtherapie des Diabetes. Med. Klin. 1958, 1560-1561.
- (275) NEUDECK, W. : Agranulocytose mit tödlichem Ausgang bei Diabetesbehandlung mit Oranil. Dtsch. Gesundh. Wes. 12, 1326-1328 (1957).
- (276) POSSNER, W. : Betrachtungen zur Agranulozytose durch orale Antidiabetika anlässlich eines tödlich verlaufenen Falles nach Oranilmedikation. Dtsch. Gesundh. Wes. 14, 765-770 (1959).
- (277) WALDMANN, K. : Agranulocytose nach BZ 55. Med. Klin. 1957, 1794-1796.
- (278) PAGE, O.C. : Toxicity of carbutamide, report of a fatal case of bone-marrow depression and anuria. New Engl. J. Med. 256, 74 (1957).
- (279) VARELA PUENTES, B. : Agranulocytose aigue avec insuffisance rénale aigue, létale, pendant une dermatose provoquée par la drogue antidiabétique le BZ 55. Arch. Mal. Appar. dig. 46, 305 (1957).
- (280) KIRTLEY, W.R. : Occurrence of sensitivity and side reactions following carbutamide. Diabetes 6, 72-73 (1957).
- (281) RONDANINI, G.B. : Purpura emorragica bollosa da carbutamide. Minerva med. (Torino) 49, 1480-1481 (1958).
- (282) JOST, F. : Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy. J. Amer. med. Ass. 169, 1468-1469 (1959).

- (283) BROD, R.C. : Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy. J. Amer. med. Ass. 171, 296-297 (1959).
- (284) SAUER, H. : Allergische Thrombocytopenie bei Sulfonharnstofftherapie des Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 1958, 1629.
 LANDBECK, G.
- (285) WILD, H. : Klinische Beobachtungen über Schädigungen des peripheren Nervensystems und der Leber bei Diabetikern unter der Behandlung mit Sulfanilylharnstoff. Dtsch. med. J. 10, 286-292 (1959).
 LINDEN, H.W.
- (286) CAMERINI-DAVALOS, R. : Clinical experience with carbutamide (BZ 55). Diabetes 6, 74-77 (1957).
 ROOT, H.F.
 MARBLE, A.
- (287) ILLIG, H. : Nebenwirkungen oraler Antidiabetica. Med. Welt Nr. 41, 2543-2545 (1961).
- (288) TULLOCH, J.A. : A multiplicity of reactions to carbutamide (BZ 55) therapy. Diabetes 7, 316-319 (1958).
- (289) MARBLE, A. : Clinical experience with sulfonylurea compounds in diabetes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 239-248 (1957).
 CAMERINI-DAVALOS, R.
- (290) QUITZOW, G. : Zur Frage der hepatotoxischen Wirkung chronischer Sulfonamidgaben im Rahmen der oralen Diabetestherapie. Wien. med. Wschr. 107, 464-466 (1957).
 SPIES, R.
 WUNDRAK-WALDHEIM, G.
- (291) BERTRAM, F. : Ergebnisse einer dreijährigen oralen Therapie des Diabetes mellitus. Arzneimittelforsch. 8, 427-430 (1958).
- (292) Bertram, F. : Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung. IV. Dtsch. med. Wschr. 1958, 1260-1261.
- (293) SACHSSE, B. : Untersuchungen der Leberfunktion bei Diabetikern nach langdauernder Sulfonharnstoff-Therapie. Ärztl. Wschr. 1958, 886-887.
- (294) STRATMANN, F.W. : Zur Frage nach der "Gefährlichkeit" der Diabetesbehandlung mit Sulfonharnstoffen. Medizinische Nr. 21, 1014-1017 (1959).
- (295) KNICK, B. : Untersuchungen zur Frage der Leberschutzwirkung von Sulfonharnstoffderivaten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65, 709-712 (1959).
 RUCKES, J.
- (296) KNICK, B. : Zur hepatotropen Wirkung von Arylsulfonbutylharnstoffderivaten. Acta hepato-splenol. 8, 300-312 (1961).
 RUCKES, J.

- (297) ILLIG, H. : Nil nocere ! Zur Frage der Leber-
v.UEXKÜLL, TH. schäden bei oraler Diabetestherapie.
WAGNER, H.H. Münch. med. Wschr. 1959, 2121-2123.
- (298) MÜTING, D. : Über die Beeinflussung des Kohlen-
hydrat- und Eiweißhaushaltes Zucker-
kranker durch Invenol. Ärztl. Wschr.
1957, 77-81.
- (299) FURTHMÜLLER, W. : Das Verhalten des Eiweißhaushaltes
KÜHNE, P. unter Rastinoneinwirkung. Dtsch.
MARTINI, F. med. Wschr. 1957, 1531-1533.
STÖTTER, G.
- (300) MOHNIKE, G. : Über Dauererfolge der D 860-Therapie.
ULRICH, H. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1524-1525.
JUTZI, E.
- (301) SEIDLER, I. : Erfahrungen mit zweijähriger Behand-
ENDRES, W. lung mit Rastinon. Dtsch. med.
SEUS, R. Wschr. 1957, 1518-1523.
FURTHMÜLLER, M.
MARTINI, F.
DORFMÜLLER, TH.
STÖTTER, G.
- (302) GREIF, ST. : Erfahrungen mit der oralen Diabetes-
behandlung. Wien. med. Wschr. 108,
318-322 (1958).
- (303) BOLLER, R. : Zur peroralen Diabetestherapie. Wien.
KÖCK, E. med. Wschr. 107, 351-355 (1957).
- (304) KÜHNLEIN, E. : Das Verhalten der diabetischen Stoff-
wechsellaage bei der akuten Hepatitis.
Ärztl. Praxis 9, 23, 2-3 (1957).
- (305) MEHNERT, H. : Zur Frage der Lebertoxizität oraler
GEORGII, A. Antidiabetika. Medizinische 1959,
44-47.
- (306) LAWRENCE, R.D. : Poisoning by tolbutamide. Brit. med.
J. 1959 I, 644.
- (307) DOLGER, H. : Clinical experience with orinase.
Metabolism 5, 946-952 (1956).
- (308) HOFSTETTER, J.R. : L'application des sulfonyl-urées au
RAMEL, CL. traitement du diabète sucré. Schweiz.
med. Wschr. 88, 821-827 (1958).
- (309) CREUTZFELDT, W. : Morphologische Befunde an der Leber
von Diabetikern nach langfristiger
Sulfonylharnstoffbehandlung und an
verschiedenen Organen nach Synthalin
und DBI-Vergiftung beim Tier. Dia-
betes mellitus. 3. Kongreß der inter-
nat. Diab. Feder. Düsseldorf 1958,
S. 267-274. Stuttgart : Georg Thieme
1959.

- (310) CABARROU, A. : Liver biopsies in diabetics treated
v.CAINO, H. with sulfonamides. Diabetes mellitus.
SCHAPOSNIK, F. 3. Kongreß der internationalen Diab.
PIANZOLA, L. Feder. Düsseldorf 1958, S. 436-439.
BIANCHI, N.O. Stuttgart : Georg Thieme 1959.
- (311) BEBER, B.A. : The effect of tolbutamide (Orinase)
BEBER, M. on the liver. Amer. J. Med. Sci.
238, 433-442 (1959).
- (312) BERINGER, A. : Zur oralen Diabetesbehandlung. Medi-
thaler, H. zinische 1959, 41-43.
- (313) LICHTWITZ, L. : Zit. Handbuch norm. u. pathol. Phy-
siol. Berlin : Springer-Verlag.
- (314) UMBER, F. : Zit. Handbuch inn. Med. Bd. II/2,
2. Aufl. Berlin : Springer-Verlag
(1926).
- (315) EPPINGER, H. : Die Leberkrankheiten. Wien : Sprin-
ger-Verlag (1937).
- (316) LEACH, B.E. : Sulfonamide drugs as protective
FORBES, J.C. agents against carbon tetrachloride
poisoning. Proc. Soc. exp. Biol.
(N.Y.) 48, 361-363 (1941).
- (317) WILSON, J.W. : Protective action of sulfa drugs
LEDUC, E.H. against CCl₄-poisoning in mice.
ARNOLD, L.E. Fed. Proc. 9, 349 (1950).
- (318) WILSON, J.W. : Protective action of sulfa drugs
against injury to liver of mouse by
CCl₄. Fed. Proc. 11, 433-434 (1952).
- (319) SIMKÓ, V. : Der Einfluß von Invenol auf die ex-
perimentelle Leberschädigung der
Meerschweinchen. Dtsch. Z. f. Verd.
u. Stoffw.Krankh. 19, 222-228 (1959).
- (320) v.EICKSTEDT, K.W. : Die Beeinflussung experimentell er-
zeugter Lebernekrosen durch blutzuk-
kerensenkende Sulfonharnstoffverbin-
dungen. Arzneimittel-Forsch. 8,
454-459 (1958).
- (321) KÁLDOR, A. : The effect of tolbutamide on toxic
POGÁTSÁ, G. liver injury. Diabetes 9, 126-128
SZINAY, G. (1960).
- (322) HESSE, L. : Experimentelle Untersuchungen über
die Wirkung von Cortison, Predniso-
lon, N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-
butylharnstoff (D 860) und 5-(O-
Tolyl-sulfonamido)-3-methyl-1,2,4-
thiodiazol (Bayer 3282) auf die chro-
nische CCl₄-Vergiftung der Ratte.
Diss. Freiburg i.Br. 1960.

- (323) PETZOLD, H. : Die Wirkung von N-(4-Amino-benzol-sulfonyl)-N'-n-butylharnstoff (Oranil, Invenol) auf die Tetrachlorkohlenstofffibrose des Kaninchens. Z. Ges. inn. Med. 18, 853 (1959).
STÖHR, K.
- (324) EGER, W. : Sulfonamidderivate als nekrotrope Leberschutzstoffe. Arzneimittel-Forsch. 9, 363-365 (1959).
REINCKE, A.
- (325) KIRNBERGER, E.J. : Beziehungen zwischen Leberschutz und Zuckerstoffwechsel. Arzneimittel-Forsch. 8, 72-76 (1958).
BRAUN, W.
STILLE, G.
WOLF, V.
- (326) GEORGII, A. : Tierexperimentelle Leberbefunde nach langfristigen Sulfonylharnstoffgaben (D 860) und gleichzeitiger Leberschädigung mit Thioacetamid. Z. ges. exp. Med. 131, 181-190 (1959).
MEHNERT, H.
PROSIEGEL, R.
KASTEIN, H.
STOCK, G.
- (327) EMRICH, K. : Das Verhalten verschiedener Serumenzyme (SGOT, SGPT, LDH) unter Arylsulfonylbutylharnstoffderivaten nach tierexperimenteller Thioacetamid-schädigung. Diss. Mainz 1962.
- (328) PETZOLD, H. : Die Wirkung von Rastinon (D 860) auf die experimentelle Fettleber der Ratte. Ärztl. Forsch. 13 (I), 162-167 (1959).
- (329) RÖTTGER, P.H. : Untersuchungen an der Rattenleber über die chronische und akute Thioacetamidvergiftung und ihre Beeinflussung durch Prednison und Rastinon. Diss. Freiburg i. Br. 1959.
- (330) FITHUGH, O.G. : Zit. EMRICH, K. Diss. Mainz 1962
NELSON, A.A. (327).
GUPTA, D.N.
HEITZER, P.
RATHER, L.J.
SCHWIETZER, C.
SCHAETZ, G.
- (331) LEDUC, E.H. : Injury to liver cells in carbon
WILSON, J.W. tetrachloride poisoning. Arch. Path. 65, 147-157 (1958).
- (332) KNICK, B. : Reversibilität von pathologischem
EMRICH, K. Serum. Labilitätsproben, Elektrophoresediagramm und Leberfunktions-
teste bei chronischen Lebererkrankungen (chronische Hepatitis, Lebercirrhosen) unter Sulfonylharnstoffgaben (D 860). Klin. Wschr. 1957, 812-814.

- (333) MAGYAR, I.
MEGYESI, K.
PÁLYI, A. : Über die Anwendung von peroral wirk-
samen antidiabetischen Mitteln bei
Leberschäden. Z. inn. Med. 12, 1000-
1003 (1957).
- (334) CREUTZFELDT, W. : Zit. CREUTZFELDT, W., und SÖLING,
H.-D. Ergebn. inn. Med. u. Kinder-
heilk. 15, N.F. (1960).
- (335) PFEFFER, K.H.
ZIMMER, V.
FUCHS, K.J.
KLUWE, H.
MICHEL, W. : Die Behandlung der akuten und chro-
nischen Hepatitis und ihrer Folge-
zustände mit Sulfonylharnstoff.
Ärztl. Wschr. 1958, 97-105.
- (336) LÁSZLÓ, B.
BRUCKNER, P.
GÖRGEY, E.
TÓTH, B. : Acut hepatitisés betegnek kezelésé
peroralis antidiabeticummal (Bucar-
ban). Orv. Hetil. 100, 1411-1413
(1959).
- (337) KNICK, B. : Die Wirkung von Sulfonylharnstoff-
derivaten auf die gesunde und kranke
Leber. D. Therapie d. Monats 12
(1962), S. 275-283.
- (338) BALASH, W.R.
WILLIAMS, C.M. : J¹³¹-Triolein-Test in mild diabetics.
Amer. J. med. Sci. 242, 193-200
(1961).
- (339) CREUTZFELDT, W. : Beziehung zwischen Leber und Zucker-
krankheit. Verh. 4. Congr. de la
Fédér. internat. du Diabète, Genève,
1961, S. 50-62; S. 696.
- (340) KALK, H. : Über die Fettleber des Menschen mit
besonderer Berücksichtigung des
Diabetes. Schweiz. med. Wschr. 89,
1117-1121 (1959).
- (341) KALK, H. : Über Beziehungen zwischen Fettleber
und Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 84,
1898-1901 (1959).
- (342) BAIER, H.
KNICK, B.
BEHRENS, D.
v.d.EMDEN, A.
RUCKES, J. : Fettleber, Fettsucht und latenter
Diabetes. Med. Welt 1964, 1813-1822,
1861-1864.
- (343) DOMINICI, G. : Alkoholschäden der Leber. 2. Welt-
kongreß für Gastroenterologie, Mün-
chen, 1962; Vol. III, 257 (1963).
- (344) KALK, H. : Fettleber und Diabetes mellitus. 2.
Weltkongreß für Gastroenterologie,
München, 1962; Vol. III, 257, 488
(1963).
- (345) WILDHIRT, E. : Therapie der Leberkrankheiten. Ther.
d. Gegenw. 100, 237-243 (1961).

- (346) KNICK, B. : Wirkung parenteraler Sulfonylharnstoffgaben auf die exokrine Pankreasfunktion. 2. Weltkongreß für Gastroenterologie, München, 1962; Vol. IV, 163-167 (1963).
BAIER, H.
JÄGER, H.
JÖCKEL, H.
SCHEUREN, G.
- (347) KNICK, B. : Erfahrungen und Kritik der Sulfonylharnstofftherapie extradiabetischer Indikationen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 68, 309 (1962).
- (348) KNICK, B. : Wirkung und Nebenwirkungen von oralen Antidiabetica der Sulfonylharnstoffreihe. Med. Welt 1963, 1009.
BAIER, H.
BEHRENS, D.
JÄGER, H.
RUCKES, J.
- (349) LEE, M. :
DEBRO, J.R.
LUCIA, S.P. Arch. Biochem. 98, 49 (1962).
- (350) MIRSKY, I.A. : The relation of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3-p-Tolyl-sulfonylurea in patients with diabetes mellitus. Metabolism 5, 875-893 (1956).
DIENGOTT, D.
DOLGER, H.
- (351) HUNT, J.A. : Clinical trial of the new oral hypoglycemic agent BZ 55. Brit. med. J. 1956, 4990, 445-448.
OAKLEY, W.
LAWRENCE, R.D.
- (352) CAMERINI-DAVALOS, R. : Clinical experience with orinase. Metabolism 5, 904-910 (1956).
MARBLE, A.
ROOT, H.F.
- (353) BRAVERMAN, A.E. : Experience with orinase in the management of adult diabetes. Metabolism 5, 911-918 (1956).
DREY, N.-W.
SHERRY, S.
- (354) PFEIFFER, E.F. : Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für die Indikationsstellung der oralen Diabetestherapie. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1544-1551.
SCHÖFFLING, K.
STEIGERWALD, H.
DITSCHUNEIT, H.
HEUBEL, F.
- (355) SACHSSE, B. : Akute Belastungen mit D 860 im Hinblick auf die orale Diabetestherapie. Ärztl. Wschr. 1957, 870-871.
- (356) MEHNERT, H. : Der Wert des Tabletten-Schnelltests für die Indikationsstellung der Behandlung mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff. Arzneimittel-Forsch. 8, 435-438 (1958).
MARBLE, A.
- (357) HALLER, H. : Ein Beitrag zur Beurteilung der Testverfahren für die Indikationsstellung der Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen. Dtsch. Gesundheits.-Wes. 13, 1715-1719 (1958).
STRAUZENBERG, S.E.

- (358) MEYER-LEDDIN, H.J. : Über den Wert des akuten Versuches mit dem oralen Antidiabeticum D 860. Med. Klin. 53, 1938-1939 (1958).
- (359) WILDHACK, R. : Zur Bewertung der akuten Belastung mit oralen Antidiabetica. Klin. Wschr. 1959, 198-201.
- (360) MEHNERT, H. : Prädiabetes. Dtsch. med. Wschr. 1964, 688-692.
- (361) RENOLD, A.E.
STEINKE, J. : Studies with measurements of Insulin-Like Activity (ILA) in serum. Fortschr. d. Diabetesforsch. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees 1962, S. 1-9. Stuttgart : Georg Thieme Verlag 1963.
- (362) FAJANS, ST.S.
CONN, J. : The approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. Diabetes 3, 296 (1954).
- (363) OBERDISSE, K.
BLANK, H.
HÜTER, K.A. : Die Erfassung prädiabetischer Zustände. Klin. Wschr. 40, 446-453 (1962).
- (364) KAPLAN, N.M. : Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation. Arch. intern. Med. 107, 212 (1961).
- (365) JAHNKE, K. : Die Glukose-, Cortison-Glukose- und Rastinon-Belastungsproben bei älteren Personen. Fortschr. d. Diabetesforsch. 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees 1962, S. 167-170. Stuttgart : Georg Thieme Verlag 1963.
- (366) GITTLER, R.D.
ZUCKER, G.
EISENGER, R.
STOLLER, N. : Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma. New. Engl. J. Med. 258, 932-935 (1958).
- (367) FAJANS, ST.S.
CONN, J.W. : An intravenous tolbutamide test as an adjunct in the diagnosis of functioning pancreatic islet cell adenomas. J. Lab. clin. Med. 54, 811-812 (1959).
- (368) CREUTZFELDT, W. : Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber. Acta hepatol. (Hamburg) 6, 156-177 (1959).
- (369) CREUTZFELDT, W. : Wechselseitige Beziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus. Ärztl. Forsch. 6, I/252 (1961).
- (370) MENGHINI, G. : Gastroenterology 35, 190 (1958).

- (371) MÜLLER, D. : Biochem. Z. 199, 136 (1928).
- (372) COULTHARD, C.E. : Biochem. J. 39, 24 (1945).
- (373) TELLER, T.D. : Abstr. Amer. Chem. Soc., 130th Meeting (1956), 69 C.
- (374) HUGGETT, A.ST.G. : Use of glucose oxidase, peroxidase
NIXON, D.A. and o-dianisidine in determination
of blood and urinary glucose. The
Lancet 1957 II, 368.
- (375) SCHMIDT, F.H. : Enzymatische Methoden zur Bestimmung
von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
D. Internist 4, 554-559 (1963).
- (376) SCHMIDT, F.H. : Methoden der Blut- und Harnzuckerbestimmung unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Verfahren.
Fortschr. d. Diabetesforsch. 1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitees 1962, S. 76-85. Stuttgart : Georg Thieme Verlag 1963.
- (377) KOLLER, S. : Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. In : Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handb. physiol.- u. pathol.-chem. Analyse 10. Aufl. 1955, Bd. II., S. 1011-1016. Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- (378) KNICK, B. : Korrelationen zwischen latent-diabetischer Stoffwechsellage, Adipositas
LANGE, H.-J. und Steatosis hepatis. Dtsch. med.
HECKMANN, K. Wschr. 90, 1286-1289 (1965).
- (379) LANGE, H.-J. : Der indirekte Validitätsnachweis für
KNICK, B. ein neues Auswertungsverfahren des
Tolbutamid-Tests. Med. Klinik 59,
1975-1978 (1964).

Für die Überlassung des Themas und für wertvolle Ratschläge
bin ich Herrn Professor Dr. Knick zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 20. Februar 1933 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Fortmüller und seiner Ehefrau Helene, geb. Georg, in Düsseldorf geboren. Ab Frühjahr 1939 besuchte ich die Volksschule in Düsseldorf und Hannover und ab Herbst 1943 das humanistische Gymnasium zuerst in Frankfurt am Main, dann in Giessen/Lahn, wo ich im Februar 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1953 begann ich in Marburg/Lahn das Studium der Medizin, das ich ab Wintersemester 1954/55 in Frankfurt am Main mit größeren Unterbrechungen fortsetzte. Ab Wintersemester 1958/59 war ich in Mainz immatrikuliert. Nach jeweils erfolgreich bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im Frühjahr 1959 und ärztlicher Vorprüfung im Herbst 1960 legte ich dort im Sommer 1964 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.

Als Medizinalassistent war ich von Oktober 1964 bis Juli 1965 an der chirurgischen, von September bis Dezember 1965 an der geburts-hilflich-gynäkologischen Klinik des Robert Koch-Krankenhauses in Gehrden/Hann. und von Februar bis Mai 1966 an der Niedersächsischen Landesfrauenklinik in Hannover tätig. Seit Juni 1966 Medizinalassistent an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Springe/Deister, wurde ich im Dezember 1966 dort als Assistenzarzt übernommen.

